

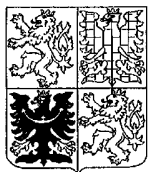
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 714

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.08.1997 28.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/069837 1997/057803**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/05414**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/11605**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 229/42

A 61 K 31/195

A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Fujimoto Roger Aki, Morristown, NJ, US;
McQuire Leslie Wighton, Watten, NJ, US;
Mugrage Benjamin Biro, Basking Ridge, NJ,
US;
Van Duzer John Henry, Asbury, NJ, US;
Xu Daqiang, Whippany, NJ, US;

(74) Zástupce:

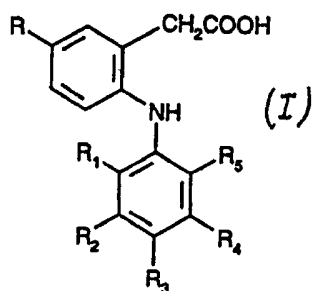
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**5-Alkyl-2-arylamino-fenylacetové kyseliny a
jejich deriváty, způsob jejich přípravy a
farmaceutické prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, kde R je methyl nebo ethyl; R₁ je chlor nebo fluor; R₂ je vodík nebo fluor; R₃ je vodík, fluor, chlor, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy nebo hydroxyl; R₄ je vodík nebo fluor, trifluormethyl nebo methyl; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli; a jejich farmaceuticky přijatelné estery, které jsou předlékem; jako selektivní inhibitory cyklooxygenázy COX-2.



25.02.00

177597/KB

1

5-Alkyl-2-arylamino-fenyloctové kyseliny a jejich deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká 5-alkyl-2-arylamino-fenyloctových kyselin a jejich derivátů, které jsou zvláště silnými a selektivními inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2), způsobu jejich přípravy, farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny, způsobu selektivní inhibice aktivity COX-2 a léčení onemocnění savců, která jsou citlivá na inhibici COX-2, za použití jmenovaných sloučenin nebo farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

Různé substituované 2-arylamino-fenyloctové kyseliny a jejich deriváty jsou popsány například v J. Med. Chem. 33, 2358 (1990), US patentech 3,558,690, 3,652,762, 4,173,577 a 4,548,952, DE 3445011 a v PCT přihláškách WO 97/09977 a WO 96/00716 jako steroidní protizánětlivá činidla a inhibitory cyklooxygenázy. Pokud jde o 5-alkyl-2-arylamino-fenyloctové kyseliny, je v literatuře popsán pouze příklad 5-methyl-2-(2,6-dimethylanilino)fenyloctové kyseliny a její sodné soli (US patent 3,558,690), u které nejsou uvedeny žádné biologické údaje.

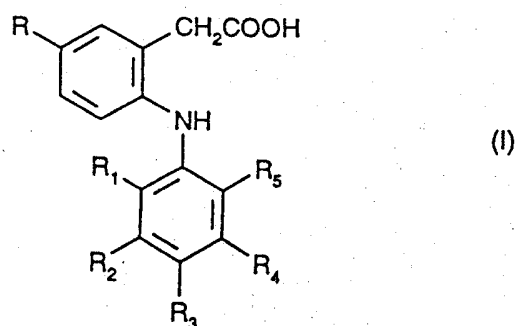
Nesteroidní protizánětlivá činidla blokují syntézu prostaglandinů pomocí inhibice enzymu cyklooxygenázy. O cyklooxygenáze je známo, že zahrnuje konstituční isoformu (cyklooxygenáza-1, COX-1) a indukovatelnou isoformu (cyklooxygenáza-2, COX-2). Zdá se, že COX-1 je zodpovědná za ochranné výhodné vlastnosti prostaglandinů, například v gastrointestinálním traktu, ledvinách, a tak dále, zatímco indukovatelná isoforma COX-2 je zřejmě zodpovědná za patologické stavy související s prosta-

glandiny, jako jsou zánětlivá onemocnění. Použití klasických nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID obsahujících sodnou sůl diclofenacu, což je sodná sůl 2,6-dichloranilinofenyloctové kyseliny), je omezeno jejich gastrointestinální toxicitou, která se v současné době přisuzuje inhibici isoformy cyklooxygenázy COX-1. Bylo zjištěno, že selektivní inhibice indukovatelné COX-2 *in vivo* má protizánětlivé účinky a neulcerogenní účinky (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1994; 91: 3228-3232).

Předkládaný vynález poskytuje nové 5-alkylovou skupinou substituované 2-arylamino-fenyloctové kyseliny a jejich deriváty, které překvapivě inhibují COX-2, aniž by výrazně inhibovaly COX-1. Předkládaný vynález tedy poskytuje nová nesteroidní protizánětlivá činidla, která překvapivě nemají nežádoucí vedlejší účinky obvykle provázející klasická nesteroidní protizánětlivá činidla, jako jsou gastrointestinální a ledvinové vedlejší účinky.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



kde

R je methylová skupina nebo ethylová skupina;

R₁ je atom chloru nebo atom fluoru;

R₂ je atom vodíku nebo atom fluoru;

R₃ je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, ethoxyskupina nebo hydroxylová skupina;

R_4 je atom vodíku nebo atom fluoru; a

R_5 je atom chloru, atom fluoru, trifluormethylová skupina nebo methylová skupina;

jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky.

Zvláště výhodné provedení se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R je methylová skupina nebo ethylová skupina; R_1 je atom chloru nebo atom fluoru; R_2 je atom vodíku; R_3 je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methylová skupina nebo hydroxylová skupina; R_4 je atom vodíku; a R_5 je atom chloru, atom fluoru nebo methylová skupina; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky.

Další výhodné provedení podle předkládaného vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R je methylová skupina nebo ethylová skupina; R_1 je atom fluoru; R_2 je atom vodíku; R_3 je atom vodíku, atom fluoru nebo hydroxylová skupina; R_4 je atom vodíku; a R_5 je atom chloru; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky.

Další výhodné provedení podle předkládaného vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R je ethylová skupina nebo methylová skupina; R_1 je atom fluoru; R_2 je atom vodíku nebo atom fluoru; R_3 je atom vodíku, atom fluoru, ethoxyskupina nebo hydroxylová skupina; R_4 je atom vodíku nebo atom fluoru; a R_5 je atom chloru, atom fluoru nebo methylová skupina; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky.

Dále jsou výhodné jmenované sloučeniny, kde R je methylová skupina nebo ethylová skupina; R_1 je atom fluoru; R_2 - R_4 jsou atom vodíku nebo atom fluoru; a R_5 je atom chloru nebo atom

fluoru; jejich farmaceuticky přijatelné soli; a jejich farmaceuticky přijatelné estery, které jsou předléky.

Další provedení se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R je methylová skupina nebo ethylová skupina; R_1 je atom fluoru; R_2 je atom fluoru; R_3 je atom vodíku, ethoxyskupina nebo hydroxylová skupina; R_4 je atom fluoru; a R_5 je atom fluoru; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky.

Jiné výhodné provedení podle předkládaného vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R je methylová skupina; R_1 je atom fluoru; R_2 je atom vodíku; R_3 je atom vodíku nebo atom fluoru; R_4 je atom vodíku; a R_5 je atom chloru; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky.

Zvláště výhodné provedení se týká sloučenin obecného vzorce I

(a) kde R je methylová skupina; R_1 je atom fluoru; R_2 je atom vodíku; R_3 je atom vodíku; R_4 je atom vodíku; a R_5 je atom chloru; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky;

(b) kde R je methylová skupina; R_1 je atom fluoru; R_2 je atom vodíku; R_3 je atom fluoru; R_4 je atom vodíku; a R_5 je atom chloru; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky;

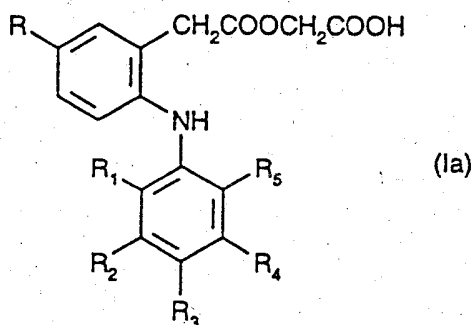
(c) kde R je ethylová skupina; R_1 je atom fluoru; R_2 je atom fluoru; R_3 je atom vodíku; R_4 je atom fluoru; a R_5 je atom fluoru; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky; a

(d) kde R je ethylová skupina; R_1 je atom chloru; R_2 je atom vodíku; R_3 je atom chloru; R_4 je atom vodíku; a R_5 je methylová

skupina; jejich farmaceuticky přijatelných solí; a jejich farmaceuticky přijatelných esterů, které jsou předléky.

Obecné definice používané podle předkládaného vynálezu mají následující významy:

Farmaceuticky přijatelné estery, které jsou předléky, jsou esterové deriváty, které lze převést pomocí solvolýzy nebo za fyziologických podmínek na volné karboxylové kyseliny vzorce I. Takovými estery jsou například nižší alkylestery (jako je methylester nebo ethylester), karboxyalkylestery obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je karboxymethylester, nitrooxyalkylestery obsahující nižší alkylovou skupinu (jako je 4-nitrooxybutylester), a podobně. Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



kde R a R_1 - R_5 mají významy definované výše pro sloučeniny obecného vzorce I; a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Farmaceuticky přijatelnými solemi jsou soli kovů, jako jsou soli alkalických kovů, například soli sodíku, draslíku, hořčíku nebo vápníku a také amoniové soli, které vzniknou například s amoniakem a mono- nebo dialkylaminy, jako jsou diethylamoniové soli a soli s aminokyselinami, jako jsou soli argininu a histidinu.

Nižší alkylová skupina obsahuje až 7 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku a je to například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo butylová skupina, a může být přímá nebo rozvětvená.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou zvláště vhodné samotné nebo se mohou metabolicky převést na sloučeniny, které jsou zvláště vhodné jako selektivní inhibitory COX-2. Jsou tedy zvláště vhodné pro léčení onemocnění závislých na cyklooxygenáze u savců, jako jsou záněty, horečka, bolest, osteoartritida, revmatoidní artritida, bolest hlavy způsobená migrénou, neurodegenerativní onemocnění (jako je mnohočetná skleróza), Alzheimerova nemoc, osteoporóza, astma, lupus a psoriáza.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou dále vhodné pro léčení neoplazie, zvláště neoplazie, která produkuje prostaglandiny nebo exprimuje cyklooxygenázu, včetně jak benigních, tak rakovinných nádorů, novotvarů a polypů. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou použít pro léčení neoplazie, jak je například uvedeno v mezinárodní patentové přihlášce číslo WO 98/16227, zveřejněné 23. dubna 1998, zejména neoplazie odvozené od buněk epitelu. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou zvláště vhodné pro léčení rakoviny jater, měchýře, slinivky břišní, vaječníků, prostaty, krku, plic a prsu a zejména rakoviny gastrointestinálního traktu, například rakoviny tlustého střeva a rakoviny kůže, například rakoviny dlaždicových buněk nebo bazálních buněk a melanomu.

Termínem "léčení" se podle předkládaného vynálezu rozumí, že zahrnuje jak léčebné, tak profylaktické způsoby terapie, například v souvislosti s neoplazií, léčení za účelem prevence začátku klinicky nebo předklinicky zřejmé neoplazie, nebo pro prevenci iniciace maligních buněk nebo zastavení nebo převrácení progresu premaligních nebo maligních buněk, a také prevenci nebo inhibici růstu nebo metastázování neoplazie. V této souvislosti je třeba předkládaný vynález chápat tak, že zahrnuje použití sloučenin podle předkládaného vynálezu pro inhibici nebo prevenci vývoje rakoviny kůže, například rakoviny dlaždicových nebo bazálních buněk, která je důsledkem

vystavení UV záření, například důsledkem chronického vystavení slunci.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou aktivní při výše uvedených indikacích a zároveň téměř úplně zabraňují nežádoucímu zvrhování gastrointestinálního traktu, které je spojeno s běžnými inhibitory cyklooxygenázy.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také absorbéry UV záření a jsou vhodné pro blokování nebo absorpci UV záření; například pro léčení a prevenci spálenin od slunce, například v opalovacích krémech.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také použít při očních aplikacích včetně léčení očních onemocnění, zejména očních zánětlivých onemocnění, bolesti očí včetně bolesti související s chirurgickými očními zákroky, jako je PRK nebo operace šedého zákalu, oční alergie, fotofobie s různou etiologií, zvýšeného očního tlaku (u zeleného očního zákalu) pomocí inhibice produkce proteinu trabekulární síťoviny, který může vyvolat glukokortikoidní odezvu (TIGR) a nemoci suchých očí.

Výše uvedené vlastnosti je možné demonstrovat pomocí *in vitro* a *in vivo* testů s výhodou za použití savců, například krys, myší, psů, opic a izolovaných buněk nebo enzymových preparátů. Jmenované sloučeniny se mohou aplikovat *in vitro* ve formě roztoků, například vodných roztoků, a *in vivo* s výhodou orálně, místně nebo parenterálně, například nitrožilně. Dávkování *in vitro* se může pohybovat v rozsahu molárních koncentrací mezi 10^{-5} až 10^{-9} . Dávkování *in vivo* se může pohybovat, v závislosti na způsobu podávání, mezi 1 až 100 mg/kg.

Inhibice cyklooxygenázy se určí *in vitro* za použití buněčných testů inhibice jak cyklooxygenázy-1, tak cyklooxygenázy-2.

Buněčné zkoušky pro testování inhibitorů cyklooxygenázy jsou založeny na skutečnosti, že enzym cyklooxygenáza (prostaglandin H syntáza) katalyzuje krok omezující rychlost při syntéze prostaglandinů z arachidonové kyseliny. Reakci zprostředkují dva enzymy: COX-1 je konstituční forma enzymu, zatímco COX-2 se vyvolá jako odezva na různé růstové faktory a cytokiny. Ustaví se buněčné kmeny, které exprimují jednu z forem enzymu: kmen fibroblastů lidské kůže, který se může vyvolat IL-1 za syntetizování COX-2 a kmen buněk ledvinového epitelu 293, který se stabilně transfekuje za konstitutivní exprese COX-1. Obě izoformy metabolizují kyselinu arachidonovou na stabilní metabolit, kterým je prostaglandin E_2 . Kyselina arachidonová se může přidat zvnějšku, čímž vzroste produkce na snadno měřitelné hladiny. Hladiny prostaglandinu E_2 v extracelulárním médiu se testují pomocí radioimunotestů jako míra aktivity enzymu. Příslušné aktivity obou forem se srovnají a určí se tak selektivita sloučeniny.

Aby se určila *in vitro* aktivita a selektivita vzhledem k inhibici COX-2, určí se *in vitro* inhibice cyklooxygenázy-1 (COX-1) a cyklooxygenázy-2 (COX-2) pomocí buněčného testu, za použití radioimunotestu prostaglandinu E_2 . Jako buňky se použijí primární lidské fibroblasty indukované interleukinem-1 za vzniku COX-2 a lidský buněčný kmen ledvinového epitelu 293 stabilně transfekovaný za vzniku COX-1. Buňky se nanosí do jamek destiček, ve kterých se bude provádět test. Fibroblasty se stimulují, aby syntetizovaly COX-2 pomocí reakce s IL-1 přes noc; buňky 293 nevyžadují žádnou stimulaci. Oba buněčné kmeny se předem ošetřují roztoky sloučeniny 15 minut při 37 °C, potom se přidá 40 μM kyseliny arachidonové jako exogenního substrátu pro produkci PGE_2 , která se měří v supernatantu pomocí radioimunotestu. Pro určení IC_{50} se sloučeniny testují při 5 koncentracích vždy ve čtyřnásobném provedení (nejvyšší koncentrace 30 μM); pro každou koncentraci se vypočte střední

inhibice PGE_2 (ve srovnání s buňkami, které nejsou ošetřeny sloučeninou), vynese se jako průměrná procentuální inhibice proti logaritmu koncentrace sloučeniny pro všechny pokusy, a celková hodnota IC_{50} se vypočte za použití čtyřparametrové logaritmické funkce.

Typicky jsou hodnoty IC_{50} pro sloučeniny vzorce I při testu inhibice COX-2 až $0,005 \mu\text{M}$, zatímco hodnoty IC_{50} při testu inhibice COX-1 jsou vyšší než $30 \mu\text{M}$.

Pro ilustraci vynálezu mají sloučeniny z příkladů 6, 9 a 18 hodnoty IC_{50} $0,13$, $0,25$, $0,007 \mu\text{M}$, v tomto pořadí, pro inhibici COX-2, zatímco při $30 \mu\text{M}$ nedochází k významné inhibici COX-1.

Inhibice produkce prostaglandinu E_2 produkovaného COX-2 se může určit *in vivo* na modelu podkožního vzduchového váčku stimulovaného lipopolysacharidem (LPS) u krys (viz. „Advances in Inflammation Research“, Raven Press, 1986 J. Med. Chem. 39, 1846 (1996)).

Samice Lewisových krys se anestetizují a potom se připraví dorzální vzduchový váček pomocí podkožní injekce 10 ml vzduchu přes sterilní $0,45 \mu\text{m}$ mikronový filtr adaptovaný na stříkačku. Dvacetčtyři hodin po připravení váčku se do váčku injektuje LPS ($8 \mu\text{g}/\text{váček}$) suspendovaný ve sterilním solném roztoku pufrovaném fosfátem. Testované sloučeniny se suspendují ve fortifikovaném roztoku kukuřičného škrobu a podávají se žaludeční sondou jednu hodinu před stimulací LPS. Obsah váčků se odebere 3 hodiny po stimulaci LPS a pomocí enzymového imunotestu se určí hladiny PGE_2 přítomného v kapalině z váčku. Hodnoty ED_{50} pro inhibici vzniku PGE_2 se vypočtou pomocí lineární regresní metody nejmenších čtverců. Pro ilustraci předkládaného vynálezu sloučeniny z příkladů 6, 9, 18 a 24 mají hodnoty ED_{50} mezi $0,2 \text{ mg/kg p.o.}$ až $0,6 \text{ mg/kg p.o.}$

In vivo inhibice thromboxanu B_2 (TXB_2) produkovaného COX-1 se měří ex vivo v séru krys po orálním podávání sloučeniny.

Krysy se přes noc postí, potom se jim podává sloučenina ve fortifikovaném roztoku kukuřičného škrobu pomocí žaludeční sondy a po 8 hodinách se usmrtí pomocí 30 minut inhalování oxidu uhličitého. Krev se odebere pomocí propíchnutí srdce do zkumavky bez antikoagulantu, nechá se srazit a sérum se oddělí pomocí odstředění. Sérum se skladuje zmrazené pro pozdější analýzu thromboxanu B_2 pomocí radioimunotestu. Při každém pokusu se použijí následující skupiny (5 až 6 krys na skupinu): kontrolní skupina, které se podává vehikulum, skupina, které se podává sloučenina, buď v různých dávkách nebo v různých časech. Údaje o thromboxanu B_2 jsou vyjádřeny jako procentuální hodnoty hladiny měřené u kontrolní skupiny, které se podávalo vehikulum. Pro ilustraci předkládaného vynálezu sloučeniny 1(d), 1(g), 3(a) a 6(a) způsobují méně než 50% inhibici produkce sérového thromboxanu B_2 při orální dávce, což je 50 až 150násobek hodnoty ED_{50} pro in vivo inhibici COX-2.

Protizánětlivá aktivita se určí za použití testu otoku končetiny vyvolaného karagénem.

Krysy Sprague Dawley (200 až 225 g) se přes noc nekrmí, potom se jim orálně podá sloučenina suspendovaná ve fortifikovaném roztoku kukuřičného škrobu. Po 1 hodině se do subplanární oblasti levé zadní končetiny injektuje 0,1 ml 1% karagénu v solném roztoku, což způsobí zánětlivou odezvu. 3 hodiny po podání karagénu se krysy usmrtí a odříznou se obě zadní končetiny v místě hranice srsti a zváží se na elektronických vahách. Množství otoku v zanícené tlapce se určí odečtením hmotnosti nezanícené tlapky (pravé) od hmotnosti zanícené tlapky (levé). Procentuální inhibice sloučeninou se určí pro každé zvíře jako procentuální hodnota přírůstku hmotnosti tlapky ve srovnání s průměrnou hodnotou u kontrolní skupiny.

Hodnoty ED_{30} se určí pro každou dvojici dávka-odezva za použití křivky odpovídající vzorci

$$100/1 + (\text{koncentrace léčiva}/ED_{50})^{\text{směrnice}}$$

Střední hodnoty ED_{30} se vypočtou jako průměr hodnot ED_{30} určených z nezávislých testů odezvy na dávku.

Test žaludeční snášenlivosti se použije pro stanovení viditelného zvředovatění u krys, které se měří 4 hodiny po orálním podání testované sloučeniny. Test se provádí následujícím způsobem:

Krasy se přes noc nekrmí, potom se jim pomocí žaludeční sondy podá sloučenina ve fortifikovaném kukuřičném škrobu jako vehikulu a po čtyřech hodinách se usmrtí inhalováním oxidu uhličitého. Vyjmou se žaludky a spočítají se a změří viditelné žaludeční léze za získání celkové délky lézí na krysu. Každý pokus zahrnuje následující skupiny (5-6 krys na skupinu): kontrolní skupina, které se podává vehikulum, skupina, které se podává testovaná sloučenina a skupina, které se podává diclofenac jako referenční sloučenina.

Údaje se vyhodnotí jako střední počet vředů ve skupině, střední délka vředů (mm) ve skupině a jako vředový index (UI).

$$UI = \text{střední délka vředů ve skupině} \times \text{výskyt vředů}$$

kde výskyt vředů je zlomek zvířat ve skupině, které mají vředy (100% výskyt vředů je 1).

Pro ilustraci předkládaného vynálezu sloučeniny z příkladů 6, 9, 18 a 24 téměř nemají žádný vliv na zvředovatění žaludku při dávce 100 mg/kg p.o.

Intestinální snášenlivost se může určit měřením účinku na propustnost střev. Nezvýšení propustnosti je ukazatelem intestinální snášenlivosti.

Způsobem, který se použije, je modifikovaný způsob popsáný Daviesem a kol., Pharm. Res. 1994; 11:1652-1656 a je založený na skutečnosti, že vylučování orálně podávaného ^{51}Cr -EDTA, což je ukazatel malé propustnost střev, se zvýší pomocí NSAID. Skupinám krys (≥ 12 /skupina) se pomocí žaludeční sondy podá jedna orální dávka testované sloučeniny nebo vehikula. Okamžitě po podání sloučeniny se každé kryse podá pomocí žaludeční sondy ^{51}Cr -EDTA ($5 \mu\text{Ci/krysa}$). Krysy se umístí individuálně do metabolických klecí a podle libosti se jim podává potrava a voda. Po dobu 24 hodin se shromažďuje moč. Dvacetčtyři hodin po podání ^{51}Cr -EDTA se krysy usmrtí. Pro zjištění účinku množství sloučeniny na propustnost střev se měří vyloučené ^{51}Cr -EDTA v moči u krys léčených sloučeninou v porovnání s množstvím ^{51}Cr -EDTA vyloučeným v moči krys léčených vehikulem. Relativní propustnost se určí vypočtením aktivity v každém vzorku moči jako procentuální hodnota podané dávky po korekci na pozadí při ozařování.

Pro ilustraci podle předkládaného vynálezu sloučeniny z příkladů 6, 9, 18 a 24 nevykazují žádný nebo pouze minimální účinek na propustnost střev při dávce 30 mg/kg p.o.

Analgetická aktivita sloučenin podle předkládaného vynálezu se určí za použití známého testu Randall-Selitto.

Pomocí Randall-Selittova testu tlaku na končetinu se měří analgetická aktivita na zanícenou tkáň za srovnání prahu tlaku na zanícenou končetinu krysy po orálním denním podávání testovaného léku s prahem tlaku na zanícenou končetinu po denním podávání kukuřičného škrobu jako vehikula.

Skupiny o 10 samcích Wistarových krys o hmotnosti 40 až 50 g se před testem přes noc nekrmí. Hyperalgesie se vyvolá injekcí 0,1 ml 20% suspenze Brewerových kvasinek jehlou číslo 26 do subplanární oblasti pravé zadní končetiny. Levá končetina se neinjektuje a použije se jako kontrolní končetina pro určení

hyperalgesie. Vehikulum (3% suspenze obohaceného škrobu) při 10 ml/kg, referenční sloučenina (diclofenac se použije při každém testu ve stejné dávce, jako testovaná sloučenina) a testovaná sloučenina v různých dávkách suspendované ve vehikulu, se při 10 ml/kg orálně podávají 2 hodiny po injektování kvasinek. Práh odtažení tlapky se hodnotí pomocí přístroje Basile Analgesy-meter 1 hodinu po orálním podání testované sloučeniny. Nociceptivní práh se definuje jako síla v gramech, při které krysa odtáhne tlapku nebo vydává zvuky. Vydání zvuku nebo odtažení tlapky se zaznamená jako odezva.

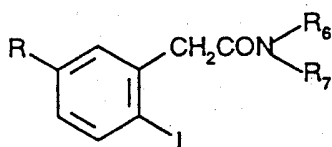
Údaje se analyzují srovnáním středního prahu bolesti zanícené a nezanícené končetiny u skupiny léčené kukuřičným vehikulem s touto hodnotou u jednotlivých léčených krys. Jednotlivé krysy v léčených skupinách a pozitivní kontrolní skupina (diclofenac) se považují za „reaktory“, pokud jsou jednotlivé prahy bolesti u každé končetiny vyšší než střední práh bolesti u kontrolní skupiny podle dvou směrodatných odchylek průměru. Střední práh bolesti zanícené končetiny u kontrolní skupiny se porovná s jednotlivými prahy bolesti zanícené končetiny u skupiny léčené testovanou sloučeninou. Střední práh tlaku nezanícené končetiny u kontrolní skupiny se porovná s jednotlivými prahy tlaku u nezanícené končetiny u skupiny léčené testovanou sloučeninou. Výsledky jsou vyjádřeny jako počet reaktorů v každé testované skupině (n=10) pro zanícené a nezanícené tlapky. Procentuální hodnoty se vypočtou vydělením počtu reaktorů celkovým počtem krys použitým pro sloučeninu.

Pro ilustraci podle předkládaného vynálezu sloučeniny z příkladů 6, 9, 18 a 24 všechny zvyšují práh bolesti u zanícené končetiny při orálním podávání 10 mg/kg. Tyto sloučeniny selektivně zvyšují práh bolesti u zanícené končetiny a současně nezvyšují práh bolesti u nezanícené končetiny, což se určí pomocí periferního mechanismu.

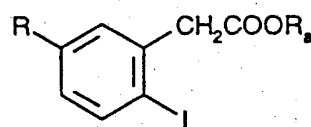
Antiarthritický účinek sloučenin podle předkládaného vynálezu se může určit pomocí známého chronického adjuvančního arthritického testu u krys. Oftalmický účinek se může demonstrovat za použití způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti dobře známe.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit například následujícím způsobem:

(a) kondenzací sloučeniny obecného vzorce II nebo IIa



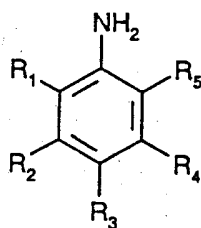
(II)



(IIa)

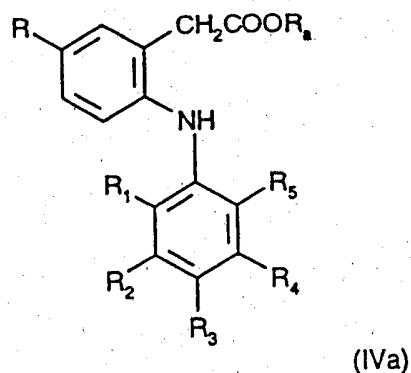
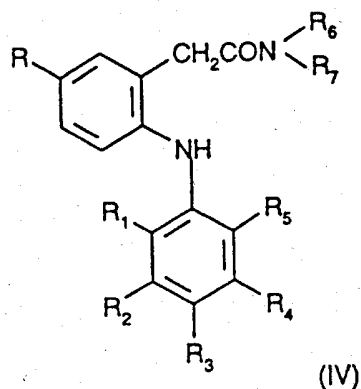
kde R má význam definovaný výše; R_a je nižší alkylová skupina, s výhodou isopropylová skupina; a R_6 a R_7 je nižší alkylová skupina; nebo R_6 a R_7 společně s atomem dusíku představují piperidinoskupinu, pyrrolidinoskupinu nebo morfolinoskupinu;

se sloučeninou vzorce III



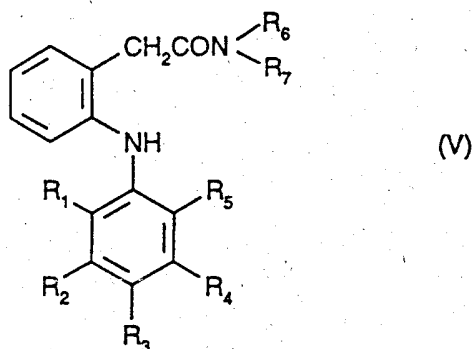
(III)

kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam definovaný výše, v přítomnosti mědi a jodidu měďného za získání sloučeniny vzorce IV nebo IVa

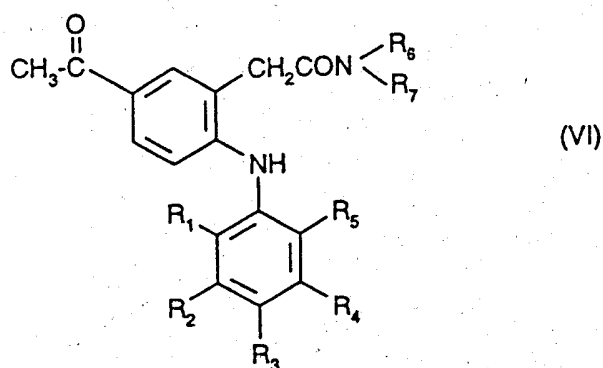


a hydrolýzou sloučeniny vzorce IV nebo IVa na sloučeninu vzorce I; nebo

(b) pro sloučeniny, kde R je ethylová skupina, kondenzací sloučeniny obecného vzorce V

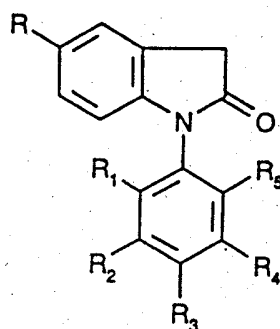


kde R₁ až R₇ mají význam definovaný podle vynálezu, s reaktivním funkčním derivátem kyseliny octové, jako je acetylchlorid, pomocí Friedel-Craftsovy acylace, za získání sloučeniny vzorce VI



kde R₁ až R₇ mají význam definovaný podle vynálezu, která se potom hydrogenolyzuje a potom hydrolyzuje za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde R je ethylová skupina; nebp

(c) hydrolýzou laktamu vzorce VII



(VII)

kde R a R_1 až R_5 mají význam definovaný podle vynálezu, pomocí silné báze; a

při výše uvedených způsobech, pokud je to vhodné, se rušivé reaktivní skupiny přechodně chrání a potom se izolují za vzniku sloučeniny podle předkládaného vynálezu; a, pokud je to vhodné, vzniklé sloučeniny se převedou na jiné sloučeniny podle předkládaného vynálezu; a/nebo, pokud je to vhodné, se volné karboxylové kyseliny podle předkládaného vynálezu převedou na jejich farmaceuticky přijatelné estery; a/nebo, pokud je to vhodné, vzniklé volné kyseliny se převedou na soli nebo vzniklé soli na volné kyseliny nebo na jiné soli.

Výchozí sloučeniny a meziprodukty, které se převedou na sloučeniny podle předkládaného vynálezu způsobem popsaným podle vynálezu, přítomné funkční skupiny, jako aminoskupiny, hydroxylové skupiny a karboxylové skupiny, se popřípadě chrání obvyklými chránícími skupinami, které jsou v syntetické organické chemii běžné. Chráněné hydroxylové skupiny, aminoskupiny a karboxylové skupiny jsou takové skupiny, které se mohou převést za mírných podmínek na volné hydroxylové skupiny, aminoskupiny a karboxylové skupiny, aniž by došlo k jiným nežádoucím postranním reakcím. Například hydroxylová skupina se s výhodou chrání benzylovou skupinou nebo substituovanými benzylovými skupinami.

Příprava sloučenin obecného vzorce IV podle způsobu (a) se provádí za podmínek modifikované Ullmannovy reakce pro přípravu diarylaminů, například v přítomnosti práškové mědi a jodidu měďného a uhličitanu draselného, v inertním vysokovroucím rozpouštědle, jako je nitrobenzen, toluen, xylen nebo N-methylpyrrolidon, při zvýšené teplotě, například v rozmezí 100 až 200 °C, s výhodou při teplotě varu, podle obecného postupu popsaného v F. Nohara, Chem. Abstr. 94, 15402x (1951) a Moser a kol., J. Med. Chem. 33, 2358 (1990).

Meziprodukty vzorce IV, kde R_1 nebo R_5 jsou methylová skupina nebo ethylová skupina se mohou připravit z meziprojektu vzorce IV, kde R_1 nebo R_5 jsou atom bromu, reakcí s tetramethylcínem nebo tetraethylcínem za podmínek Heckovy reakce, v přítomnosti soli palladia (jako je $Pd(OAc)_2$ nebo $PdCl_2$), triarylfosfinu (jako je tri(o-tolyl)fosfin) a báze (jako je triethylamin, octan sodný) v polárním rozpouštědle, jako je dimethylformamid.

Hydrolyza získaných ortho-anilinfenylacetamidů vzorce IV se provádí ve vodném alkalickém hydroxidu, například 6N hydroxidu sodném v přítomnosti alkoholu (například ethanolu, propanolu, butanolu) za zvýšené teploty, jako je teplota varu reakční směsi.

Hydrolyza esterů IVa se provádí podle způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známe, například za bazických podmínek, jako je popsáno výše pro sloučeninu vzorce IV nebo alternativně za kyselých podmínek, například za použití methansulfonové kyseliny.

Výchozí látky obecného vzorce II nebo IIa jsou známe nebo se mohou připravit za použití postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe, například jak popsal F. Nohara v japonské patentové přihlášce číslo 78/96,434 (1978).

Například 5-methyl nebo 5-ethylanthranilová kyselina se převede na orthodiazoniový derivát pomocí reakce s jodidem alkalického kovu v kyselině (například sulfonové kyselině) za získání 5-alkyl-2-jodbenzoové kyseliny. Redukce na odpovídající benzylalkohol (například diboranem), převedení alkoholu nejprve na bromid a potom na nitril, hydrolýza nitrilu na kyselinu octovou a převedení na N,N-dialkylamid podle známých postupů poskytne výchozí sloučeninu obecného vzorce II.

Alternativně se výchozí sloučenina obecného vzorce II, kde R je ethylová skupina, může připravit pomocí Friedel-Craftsovy acetylce například acetylchloridem v přítomnosti chloridu hlinitého, redukce získaného ketonu například pomocí katalytické hydrogenolýzy, následného hydrolytického štěpení vzniklého 5-ethyloxindolu na 5-ethyl-2-aminofenyloctovou kyselinu. Diazotace v přítomnosti například jodidu draselného poskytne 5-ethyl-2-jodfenyloctovou kyselinu, která se převede na amid obecného vzorce II. Estery obecného vzorce IIa se připraví z odpovídajících kyselin pomocí esterifikačních metod, které jsou odborníkům v této oblasti známe.

Aniliny obecného vzorce III jsou buď známe nebo se připraví podle způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti dobře známe, nebo které jsou ilustrovány podle předkládaného vynálezu.

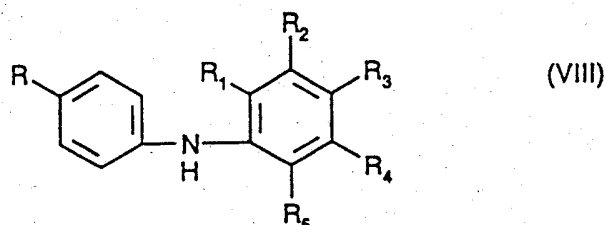
Příprava 5-ethylsubstituovaných sloučenin podle způsobu (b) se provádí za podmínek Friedel-Craftsovy acylace například v přítomnosti chloridu hlinitého v inertním rozpouštědle, jako je 1,2-dichlorethan, potom se provede hydrogenolýza, například za použití palladia na aktivním uhlí, s výhodou v kyselině octové jako rozpouštědle, při teplotě místnosti a při tlaku asi 304 kPa.

Výchozí sloučenina obecného vzorce V se obvykle připraví tak, jak je popsáno ve způsobu (a), ale vyjde se z amidu vzorce II,

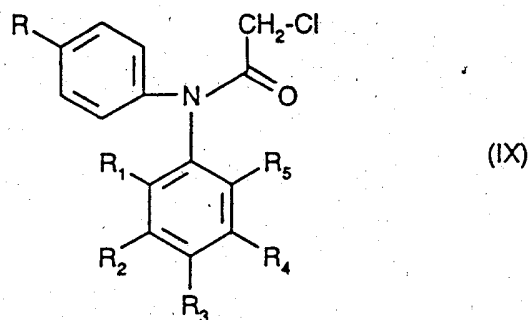
kde R je atom vodíku, jak je popsáno například v J. Med. Chem. 33, 2358 (1990).

Příprava sloučenin podle předkládaného vynálezu podle způsobu (c) se může provést za podmínek, které jsou odborníkům v této oblasti známe pro hydrolytické štěpení laktamů, s výhodou silnými vodnými bázemi, jako je vodný roztok hydroxidu sodného, popřípadě v přítomnosti organického rozpouštědla mísitelného s vodou, jako je methanol, při zvýšené teplotě v rozmezí 50 až 100 °C, jak je obecně popsáno v US patentu 3,558,690.

Oxindolová výchozí látka se připraví pomocí N-acylace diarylaminu vzorce VIII



kde R a R₁ až R₅ mají význam definovaný výše, halogenacetylchloridem, s výhodou chloracetylchloridem, s výhodou při zvýšené teplotě, například okolo 100 °C, za získání sloučeniny obecného vzorce IX



kde R a R₁ až R₅ mají význam definovaný výše. Cyklizace sloučeniny vzorce IX se provádí za podmínek Friedel-Craftsovy alkylační reakce v inertním rozpouštědle, jako je dichlorbenzen, v přítomnosti Friedel-Craftsova katalyzátoru, například chloridu hlinitého a ethylaluminiumdichloridu, za zvýšené teploty, například 120 až 175 °C.

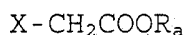
Diarylaminy obecného vzorce VIII se mohou připravit pomocí Ullmannovy kondenzace tak, jak je popsáno výše a pomocí dalších známých způsobů, například Buchwaldovy kondenzační reakce.

Například diarylaminy obecného vzorce VIII, kde R_1 , R_2 , R_4 a R_5 jsou atom fluoru a R_3 je atom vodíku, se mohou připravit pomocí reakce odpovídajícího anilinu (4-ethyl- nebo 4-methylanilinu) s pentafluorbenzenem v přítomnosti silné báze, jako je amid lithný nebo n-butyllithium, jak je obecně popsáno v J. of Fluorine Chemistry 5, 323 (1975).

Estery karboxylových kyselin vzorce I se připraví pomocí kondenzace karboxylové kyseliny, ve formě soli v přítomnosti báze, s halogenidem (například bromidem nebo chloridem) odpovídajícím esterifikujícímu alkoholu (jako je benzylchloracetát) podle postupu, který je odborníkům v této oblasti známý, například v polárním rozpouštědle, jako je dimethylformamid a pokud je to vhodné, pomocí další modifikace získaného produktu.

Například pokud je produktem esterifikace samotný ester, může se převést na karboxylovou kyselinu, například pomocí hydrogenolýzy vzniklého benzylesteru. Také pokud je esterifikačním produktem samotný halogenid, může se například převést na nitrooxyderivát pomocí reakce například s dusičnanem stříbrným.

Například sloučeniny obecného vzorce Ia se s výhodou připraví pomocí kondenzace soli karboxylové kyseliny vzorce I výše se sloučeninou vzorce



kde X je odstupující skupina a R_a je skupina chránící karboxylovou skupinu, za získání sloučeniny vzorce I ve formě, kdy

je karboxylová skupina chráněná, a potom se odstraní chránící skupina R_a .

Esterifikace se může provést za podmínek, které jsou pro esterifikaci známe, například v polárním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, při teplotě v rozmezí mezi teplotou místnosti a 100 °C, s výhodou při teplotě 40 až 60 °C.

Solí kyseliny vzorce Ia je s výhodou sůl alkalického kovu, například sodná sůl, která se může připravit *in situ*.

Odstupující skupina X je s výhodou atom halogenu, například atom chloru nebo atom bromu nebo nižší alkylsulfonylová skupina, například methansulfonyloxyskupina.

Skupina chránící karboxylovou skupinu R_a je s výhodou benzylová skupina.

Získané benzylestery se mohou převést na volné kyseliny vzorce Ia s výhodou pomocí hydrogenolýzy vodíkem v přítomnosti například palladia na uhlí jako katalyzátoru v kyselině octové při atmosférickém tlaku nebo za podmínek Parrovy hydrogenace při teplotě okolo teploty místnosti až 50 °C.

Předkládaný vynález zahrnuje nové výchozí látky a způsoby jejich přípravy.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou získat buď ve volné formě nebo, pokud jsou přítomny skupiny tvořící soli, ve formě solí.

Kyselé sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou převést na soli kovů reakcí s farmaceuticky přijatelnými bázemi, například vodnými roztoky hydroxidů alkalických kovů, s výhodou v přítomnosti etherického nebo alkoholového rozpouštědla, jako je nižší alkanol. Vznikající soli se mohou převést na volné sloučeniny reakcí s kyselinami. Tyto nebo jiné soli se

mohou také použít pro čištění získaných sloučenin. Amoniové soli se získají pomocí reakce s příslušnými aminy, například diethylaminem a podobně.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu obsahující bazické skupiny se mohou převést na kyselé adiční soli, zejména farmaceuticky přijatelné soli. Tyto soli se připraví například s anorganickými kyselinami, jako jsou minerální kyseliny, například kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo hydrohalogenkyseliny nebo s organickými karboxylovými kyselinami, jako jsou alkankarboxylové kyseliny obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou například nesubstituované nebo substituované atomem halogenu, například kyselina octová, jako jsou nasycené nebo nenasyčené dikarboxylové kyseliny, například kyselina šťavelová, jantarová, maleinová nebo fumarová, jako jsou hydroxykarboxylové kyseliny, například kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina vinná nebo kyselina citronová, jako jsou aminokyseliny, například kyselina asparagová nebo kyselina glutamová nebo s organickými sulfonovými kyselinami, jako jsou alkylsulfonové kyseliny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (například methansulfonová kyselina) nebo arylsulfonové kyseliny, které jsou nesubstituované nebo substituované (například atomem halogenu). Výhodné jsou soli vzniklé s hydrohalogenkyselinami, methansulfonovou kyselinou a maleinovou kyselinou.

Protože mezi volnými sloučeninami a sloučeninami ve formě jejich solí existuje úzký vztah, je třeba uvést, že pokud je v této souvislosti zmíněna sloučenina, je zahrnuta také její odpovídající sůl za předpokladu, že je to za příslušných okolností možné nebo vhodné.

Sloučeniny včetně jejich solí se mohou také získat ve formě hydrátů nebo mohou obsahovat rozpouštědla použitá pro krystalizaci.

Farmaceutickými prostředky podle předkládaného vynálezu se rozumí takové prostředky, které jsou vhodné pro enterální podávání, jako je orální nebo rektální podávání, transdermální podávání, místní podávání a parentální podávání savcům, včetně člověka, pro inhibici aktivity COX-2 a pro léčení onemocnění závislých na COX-2, a které obsahují účinné množství farmakologicky aktivní sloučeniny podle předkládaného vynálezu, samotné nebo v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči.

Přesněji farmaceutické prostředky obsahují účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro inhibici cyklooxygenázy-2, za předpokladu, že téměř neinhibuje aktivitu cyklooxygenázy-1 a nemá vedlejší účinky, které by tímto byly způsobeny.

Farmakologicky aktivní sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vhodné pro přípravu farmaceutických prostředků obsahujících účinné množství této sloučeniny společně s přísadami nebo nosiči vhodnými buď pro enterální nebo parenterální podávání. Výhodné jsou tablety a želatinové tobolky obsahující aktivní složku společně s a) ředidly, například laktózou, dextrózou, sacharózou, mannitolem, sorbitolem, celulózą a/nebo glycinem; b) mazadly, jako je oxid křemičitý, mastek, kyselina stearová, její hořečnatá nebo vápenatá sůl a/nebo polyethylen-glykol; pro tablety také společně s c) pojivy, například křemičitanem hlinitohořečnatým, škrobovou pastou, želatinou, tragakantem, methylcelulózą, sodnou solí karboxymethylcelulózy a/nebo polyvinylpyrrolidonem; pokud je to vhodné s d) činidly usnadňujícími rozpad, například škroby, agarem, kyselinou alginovou nebo její sodnou solí nebo šumivými směsemi; a/nebo e) absorbenty, barvivy, příchutěmi a sladidly. Injektovatelnými roztoky jsou s výhodou vodné isotonické roztoky nebo suspenze a čípky se s výhodou připraví z emulzí nebo suspenzí mastných kyselin. Jmenované prostředky se mohou

sterilizovat a/nebo mohou obsahovat přísady, jako jsou konzervační látky, stabilizátory, zvlhčující látky nebo emulgující činidla, látky podporující rozpouštění, soli pro regulování osmotického tlaku a/nebo pufry. Jmenované prostředky se připraví pomocí obvyklého mísení, granulace nebo potahovacích metod a obsahují 0,1 až 75 %, s výhodou 1 až 50 %, aktivní složky.

Tablety mohou být buď ve formě potažené filmem, ve formě enterických potažených tablet a připraví se známými způsoby.

Prostředky vhodné pro transdermální aplikaci obsahují účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu a nosič. Mezi výhodné nosiče patří absorbovatelná farmakologicky přijatelná rozpouštědla, která napomáhají průchodu přes pokožku pacienta. Transdermální prostředky jsou například ve formě obvazu obsahujícího krycí vrstvu, zásobník obsahující sloučeninu popřípadě s nosičem, popřípadě bariéru kontrolující rychlost uvolňování sloučeniny na pokožku pacienta kontrolovanou a předem určenou rychlostí během delší doby a dále obsahující zařízení pro upevnění na pokožku.

Prostředky vhodné pro místní aplikaci, například pokožku a do oka, zahrnují vodné roztoky, suspenze, masti, krémy, gely nebo rozstřikovací prostředky, například pro přípravu aerosolu nebo podobně. Tyto systémy pro místní aplikaci jsou zejména vhodné pro aplikaci na pokožku, například při léčení rakoviny kůže, například pro profylaktické použití v opalovacích krémech, roztocích pro rozstřikování a podobně. V této souvislosti je třeba poznamenat, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu, například sloučeniny z příkladů 2 a 9 níže, jsou schopné absorbovat UV záření v rozmezí 290 až 320 nm, zatímco umožňují průchod opalujícími paprsky při vyšších vlnových délkách. Jsou tedy zvláště vhodné pro místní použití, včetně kosmetických prostředků, které byly uvedeny výše a jsou odborníkům v této

oblasti známé. Tyto prostředky mohou obsahovat solubilizační látky, stabilizační látky, látky zvyšující tonus, pufrý a konzervační látky. Prostředky vhodné pro místní aplikaci se mohou připravit například tak, jak je popsáno v US patentu 4,784,808. Prostředky pro oční podávání se mohou připravit například tak, jak je popsáno v US patentu 4,829,088 a 4,960,799.

Farmaceutické prostředky obsahují účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu definované výše pro inhibici COX-2, buď samotné nebo v kombinaci s dalšími terapeutickými činidly.

Vhodnými dalšími aktivními látkami pro použití v souvislosti s léčením neoplazie zahrnují například jakákoli antineoplastická činidla nebo radioprotektivní činidla, která jsou uvedena v mezinárodní patentové přihlášce WO 98/16227, strana 24, řádek 19.

Ve spojení s dalšími aktivními složkami se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávat buď současně, před nebo po jiné aktivní látce buď odděleně stejnou nebo různou cestou podávání nebo společně ve stejném farmaceutickém prostředku.

Dávka aktivní sloučeniny je závislá na druhu teplokrevného živočicha (savce), tělesné hmotnosti, věku a individuálním stavu a na způsobu podávání. Jedna dávka pro orální podávání savci o hmotnosti 50 až 70 kg může obsahovat 5 až 500 mg aktivní složky.

Předkládaný vynález se také týká způsobu použití sloučenin podle předkládaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich farmaceutických prostředků, u savců pro inhibici COX-2 a pro léčení stavů závislých na COX-2, například zánětů, bolesti, revmatoidní artritidy, osteoartritidy,

očních onemocnění, zejména zánětlivých onemocnění očí, zele-
ného očního zákalu a nemoci suchých očí.

Dále se předkládaný vynález týká použití sloučenin podle před-
kládaného vynálezu pro přípravu léků pro léčení COX-2 onemoc-
nění a stavů.

Předkládaný vynález se zejména týká způsobu selektivní inhi-
bice aktivity cyklooxygenázy-2 u savců, aniž se inhibuje akti-
vita cyklooxygenázy-1, přičemž tento způsob zahrnuje podávání
účinného množství sloučeniny inhibující cyklooxygenázu-2 podle
předkládaného vynálezu savcům, kteří takovou léčbu potřebují.

Předkládaný vynález se tedy také týká způsobu léčení onemoc-
nění závislých na cyklooxygenáze-2 u savců, který zahrnuje
podávání účinného množství sloučeniny inhibující aktivitu
cyklooxygenázy-2 podle předkládaného vynálezu savcům v přípa-
dě, že takovou léčbu potřebují.

Předkládaný vynález se zejména týká způsobu léčení onemocnění
závislých na cyklooxygenáze-2 u savců, kdy téměř nedochází
k nežádoucím vedlejším účinkům spojeným s inhibicí aktivity
cyklooxygenázy-1, kdy tento způsob zahrnuje podávání účinného
množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro inhibici
cyklooxygenázy-2 savcům v případě, že takovou léčbu potřebují,
kdy tato sloučenina téměř neinhibuje aktivitu cyklooxygenázy-
1.

Přesněji se předkládaný vynález týká způsobu léčení revmato-
idní arthritidy, osteoartritis, bolesti nebo zánětů u savců,
aniž by docházelo k nežádoucímu vzniku vředů v gastrointesti-
nálním traktu, kdy tento způsob zahrnuje podávání příslušného
účinného množství aktivní sloučeniny podle předkládaného
vynálezu savcům, kteří takovou léčbu potřebují.

Následující příklady jsou určeny pro ilustraci předkládaného
vynálezu a v žádném ohledu neomezují jeho rozsah. Teploty jsou

vedeny ve stupních Celsia. Pokud není uvedeno jinak, každé odpařování se provádí za sníženého tlaku, s výhodou mezi 2 až 13,3 kPa (20 až 133 mbar). Struktury konečných produktů, meziproduktů a výchozích látek jsou potvrzeny pomocí standardních analytických metod, například pomocí elementární analýzy a spektroskopických metod (například MS, IČ, NMR). Zkratky, které jsou použity, jsou odborníkům v této oblasti dobře známe.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(a) N,N-dimethyl-5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)-fenylacetamid (1,5 g, 4,3 mmol) se hydrolyzuje 6N hydroxidem sodným (70 ml) jako dvoufázový roztok obsahující n-butanol (40 ml) při teplotě varu pod zpětným chladičem 14 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs nalije na led (100 ml). Přidá se toluen (100 ml) a směs se převede do dělicí nálevky. Vodná vrstva se okyselí na pH 1 3N kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje toluenem (100 ml). Spojené organické fáze se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vysokém vakuu (3,5 až 5 kPa) na rotační odparce, přičemž se kontroluje, aby teplota nepřekročila 50 °C. Po krystalizaci ze směsi diethylether/hexan se získá 5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina ve formě béžové pevné látky o teplotě tání 137-141 °C.

Výchozí látka, N,N-dimethyl-5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenylacetamid se připraví následujícím způsobem:

5-Methyl-2-jodbenzoová kyselina (100 g, 0,38 mol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (350 ml) a ochladí se ledové lázni. Přikape se komplex boran-tetrahydrofuran (380 ml, 1M roztok v tetrahydrofuranu, 0,38 mol). Po dokončení přidávání se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 14 hodin. Směs se

převede do velké erlenmeyerovy baňky, ochladí se v ledové lázni a opatrně se rozloží vodou (250 ml). Po odpaření tetrahydrofuranu na rotační odparce se získá bílá suspenze, ke které se přidá další voda (1 l) a potom se filtruje a suší ve vakuovém exsikátoru nad oxidem fosforečným za získání 2-jod-5-methylbenzylalkoholu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 82-85 °C.

Benzylalkohol (99,8 g, 0,38 mol) se rozpustí v 48% kyselině bromovodíkové (500 ml) a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem 4 hodiny. Získaný benzylbromid se izoluje jako žlutá pevná látka pomocí nalití ochlazené směsi do velkého objemu (1,5 l) vody a potom filtrací. Benzylbromid (pozor, slzotvorná látka) se rozpustí v ethanolu (400 ml) a míchá se při teplotě místnosti. Kyanid sodný (56 g, 1,14 mol) se rozpustí v minimálním množství (asi 100 ml) vody a potom se přidá k ethanolovému roztoku benzylbromidu. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 3 hodiny, potom se ochladí na teplotu místnosti. Ethanol se odstraní na rotační odparce a zbytek se rpomyje velkým množstvím (1 l) vody. Pomocí filtrace se izoluje získaný 2'-jod-5'-methylyfenylacetonitril ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 77-79 °C.

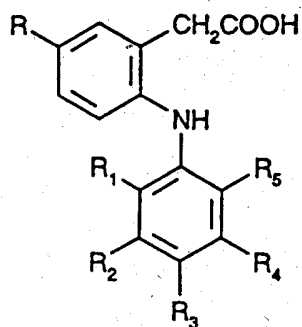
Nitril (94,5 g, 0,37 mol) se rozpustí v ethanolu (350 ml) a reaguje se s hydroxidem sodným (29,4 g, 0,74 mol), který je rozpuštěný ve vodě (200 ml). Reakční směs se zahřívá 14 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se ethanol odpaří na rotační odparce a přidává se 6N kyselina chlorovodíková do pH 1. Pevná 5-methyl-2-jodfenyloctová kyselina se filtruje a promyje se vodou (2 X 500 ml). Po sušení ve vakuovém exsikátoru nad oxidem fosforečným se pevná 5-methyl-2-jodfenyloctová kyselina (teplota tání 112-114 °C, 83 g, 0,30 mol) rozpustí v dichlormethanu (450 ml), který obsahuje několik kapek dimethylformamidu. Přidá se roztok thionylchloridu (32 ml, 0,450 mol) a reakční směs se zahřívá

přes noc k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí dichlormethanem (500 ml) a promyje se vodou (2 X 250 ml), nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného (250 ml) a solankou (250 ml). roztok se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se na rotační odparce za získání 5-methyl-2-jodfenylacetylchloridu ve formě žlutavého oleje.

Dimethylamin (200 ml 2M roztoku v tetrahydrofuranu) se přikape k roztoku 5-methyl-2-jodfenylacetylchloridu v diethyletheru (500 ml), který se ochladí v ledové lázni. Po dokončení přidávání se přidá ethylacetát (350 ml) a roztok se promyje vodou (350 ml), solankou (250 ml) a suší se nad síranem hořečnatým. Po odpaření na rotační odparce a trituraci směsí diethylether/hexan 1:1 se získá N,N-dimethyl-5-methyl-2-jodfenylacetamid ve formě světle hnědé pevné látky o teplotě tání 47-49 °C.

N,N-Dimethyl-5-methyl-2-jodfenylacetamid (3,5 g, 11,5 mmol) a 2,4-dichlor-6-methylanilin (4,1 g, 23 mmol) se míchá v xylenu (100 ml) s práškovou mědí (0,18 g, 2,9 mmol), jodidem měďným (0,55 g, 2,9 mmol) a bezvodým uhličitanem draselným (1,6 g, 11,5 mmol). Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 48 hodin. Při teplotě okolo 40 °C se hnědá suspenze filtruje přes křemelinu, která se potom promyje toluenem (75 ml). Filtrát se odpaří na rotační odparce a čistí se pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (R_f 0,30 ve směsi 40 % ethylacetát/hexan) za získání N,N-dimethyl-5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenylacetamidu ve formě bělavé krystalické pevné látky o teplotě tání 119-124 °C.

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny vzorce I, kde substituenty R jsou uvedeny v tabulce 1.



Tabulka 1

Příklad číslo	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	t. t. °C
2	CH ₃	F	F	H	F	F	153-156
3	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	168-170
4 ¹	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	318-320
5 ²	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	>300
6	CH ₃	Cl	H	H	H	F	158-159
7	CH ₃	Cl	H	CH ₃	H	Cl	179-182
8	CH ₃	Cl	H	H	H	CH ₃	138-140
9	CH ₃	F	H	F	H	Cl	157-159
10	CH ₃	F	H	Cl	H	Cl	178-180
11	CH ₃	Cl	H	F	H	CH ₃	154-156
12	CH ₃ CH ₂	F	H	H	H	Cl	147-148
13	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	CH ₃	125-126
14	CH ₃ CH ₂	F	F	H	H	F	138-140

Příklad číslo	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	t. t. °C
15	CH ₃ CH ₂	F	F	C ₂ H ₅ O	F	F	131-132
16	CH ₃ CH ₂	Cl	H	F	H	F	160-162
17	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	F	169-171
18	CH ₃ CH ₂	F	F	H	F	F	165-169 ³
19	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	CH ₃	180-183
20	CH ₃ CH ₂	F	H	Cl	H	CH ₃	153-156
21	CH ₃ CH ₂	F	H	F	H	CH ₃	143-145
22	CH ₃ CH ₂	Cl	H	F	H	CH ₃	151-154
23	CH ₃	Cl	H	OH	H	F	180-182

¹-draselná sůl; ²-sodná sůl; ³-po rekrystalizaci z cyklohexanu.

5-Ethyl-2-jod-N,N-dimethylfenylacetamid, což je výchozí látka pro příklady 12 až 17, se připraví následujícím způsobem:

Chlorid hlinitý (303 g, 2,27 mol) se umístí do tříhrdlé baňky opatřené teploměrem a přikapávací nálevkou. Za míchání se přikape dimethylformamid (50 ml) a teplota vzroste asi na 60 °C. Směs se ochladí na 45 °C a ve třech dílech se přidá oxindol (33 g, 0,25 mol). Po dalších 10 minutách se přidá acetylchlorid (36 ml, 0,5 mol). Směs se míchá dalších 30 minut při teplotě místnosti. Směs se nalije na led (3000 g). Takto se získá pevná látka, která se odfiltruje, promyje nejprve vodou a potom studeným methanolem (1000 ml) a potom se suší za získání 5-acetyloxindolu.

5-Acetyloxindol (54 g, 308 mmol), kyselina octová (400 ml) a palladium na uhlí (10%, 5 g) se smísí a směs se hydrogenuje vodíkem 14 hodin při tlaku 0,4 MPa. Katalyzátor se odstraní filtrací přes křemelinu, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se zpracuje etherem za získání 5-ethyloxindolu.

5-Ethyloxindol (~54 g, ~335 mmol), ethanol (750 ml), voda (150 ml) a hydroxid draselný (65 g, 1,62 mol) se smísí a zahřívají se 3 dny k varu pod zpětným chladičem. Směs se nechá ochladit a potom se filtruje přes křemelinu. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, přidá se voda a pH se upraví na 6,5. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a suší se v sušárně přes noc za získání 5-ethyl-2-aminofenyloctové kyseliny.

Směs vody (405 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (48 ml) se míchá a ochladí se na 0 °C. Při teplotě 0 až 2 °C se pomalu přidá 5-ethyl-2-aminofenyloctová kyselina (53,7 g, 300 mmol). Potom se během 30 minut při teplotě 0 až 2 °C přikape roztok dusitanu sodného (22,2 g, 322 mmol) v 60 ml vody. Po dalších 20 minutách se při teplotě pod 10 °C přikape roztok jodidu sodného (48 g, 290 mmol) v 18 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 130 ml vody. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se extrahuje ethylacetátem a etherem (směs 1:1, 4 x 300 ml), organická vrstva se potom promyje nejprve 30% vodným roztokem thiosiřičitanu sodného a potom roztokem hydroxidu sodného (0,1M) a potom se okyselí na pH 6 a extrahuje se ethylacetátem. Tento roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje hexanem za získání 5-ethyl-2-jodfenyloctové kyseliny.

5-Ethyl-2-jodfenylová kyselina se rozpustí v dichlormethanu (400 ml) a přidá se dimethylformamid (1 ml). Potom se během 20

minut přikape thionylchlorid (21 ml, 300 mmol). Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 3,5 hodiny, potom se reakční směs ochladí ve směsi led voda (400 ml) a přidá se dichlormethan (300 ml). Vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku za získání 5-ethyl-2-jodfenylacetylchloridu.

Chlorid kyseliny (46 g, 150 mmol) se rozpustí v etheru (500 ml) a míchá se při teplotě -35°C . Při teplotě -35°C se přikape dimethylamin (250 ml 2M roztoku v tetrahydrofuranu, 500 mmol) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se míchá 60 hodin. Přidá se voda a ethylacetát a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a spojené vodné vrstvy se promyjí etherem. Spojené organické vrstvy se nyní suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Přidá se hexan a získá se N,N-dimethyl-5-ethyl-2-jodfenylacetamid ve formě pevné látky.

N,N-dimethyl-5-ethyl-fenylacetamid, což je výchozí látka pro příklady 18 a 19, se připraví následujícím způsobem:

N,N-Dimethyl-2-jodfenylacetamid (60 g, 0,208 mol), 2',3',5',6'-tetrafluoranilin (100 g; 0,606 mol), prášková měď (6,6 g, 0,104 mol), jodid měďný (19,8 g, 0,104 mol) a bezvodý uhličitan draselný (28,7 g, 0,208 mol) se společně míchají v 1000 ml xylenu. Reakční směs se zahřívá 48 hodin k varu pod zpětným chladičem. Při teplotě asi 40°C se hnědá suspenze filtruje přes křemelinu, která se potom promyje toluenem (250 ml). Filtrát se odpaří na rotační odparce a potom se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (R_f 0,25 ve směsi 30 % ethylacetát/hexan). Po krystalizaci ze směsi pen-

tan/diethylether se získá N,N-dimethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetamid o teplotě tání 109-110 °C.

V atmosféře inertního plynu se acetylchlorid (29,1 ml, 0,385 mol) pomalu přidá k suspenzi chloridu hlinitého (51,2 g, 0,385 mol), který se míchá v 1,2-dichlorethanu (750 ml). Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se získá žlutý roztok. Rztok se ochladí v ledové lázni a přidá se N,N-dimethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetamid (40 g, 0,123 mol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se zahřívá 0,5 hodiny na 80 °C. Reakční směs se nalije na led a extrahuje se ethylacetátem (2 x 750 ml). Organický extrakt se promyje vodou (750 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (500 ml) a solankou (500 ml). Po odpaření na rotační odparce a trituraci diethyletherem se získá N,N-dimethyl-5-acetyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetamid ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 112-114 °C.

N,N-dimethyl-5-acetyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetamid (30 g, 0,802 mol) se rozpustí v kyselině octové (150 ml) a hydrogenuje se při 0,4 MPa v přítomnosti 10% palladia na uhlí (1,5 g) jako katalyzátoru 8 hodin. Katalyzátor se odfiltruje přes křemelinu a filtrát se nalije do vody (500 ml) a ethylacetátu (500 ml). Organická vrstva se promyje vodou (750 ml), neutralizuje se nasyceným roztokem uhličitanu sodného (500 ml) a promyje se solankou (500 ml). Po odpaření na rotační odparce a trituraci hexanem se získá N,N-dimethyl-5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetamid o teplotě tání 105-106 °C.

N,N-Dimethyl-5-ethyl-2-(4'-chlor-2'-fluor-6'-methylanilin)fenylacetamid, což je výchozí látka pro příklady 21 a 22, se připraví následjícím způsobem:

Pomocí Ullmannovy kondenzace N,N-dimethyl-5-ethyl-2-jod-fenylacetamidu s 2-brom-4-chlor-6-fluoranilinem podle postupu pop-

saného v příkladu 1 se získá N,N-dimethyl-5-ethyl-2-(2'-brom-4'-chlor-6'-fluoranilin)fenylacetamid.

N,N-Dimethyl-5-ethyl-2-(2'-brom-4'-chlor-6'-fluoranilin)fenylacetamid (2,5 g, 6,0 mmol) se smísí s dimethylformamidem (10 ml), triethylaminem (10 ml), tri-o-tolylfosfinem (0,5 g, 1,6 mmol), tetramethylcínem (4 ml, 5,16 g, 28,9 mmol) a octanem palladnatým (0,25 g, 1,1 mmol) a směs se směs se zahřívá v uzavřené ampuli 3 dny na 95 °C. Ampule se nechá ochladnout a opatrně se otevře. K reakční směsi se přidá voda a ethylacetát a reakční směs se rozdělí. Organická fáze se promyje zředěným roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml). Spojené vodné fáze se potom promyjí ethylacetátem a spojené organické fáze se potom suší nad síranem hořečnatým. Látka se absorbuje na malé množství silikagelu a čistí se pomocí velmi rychlé chromatografie (na silikagelu, ethylacetát:hexan, 1:4 až 1:1) za získání N,N-dimethyl-5-ethyl-2-(4'-chlor-2'-fluor-6'-methyl-anilin)fenylacetamidu.

2-Chlor-4-pivaloyloxy-6-fluoranilin, což výchozí látka pro příklad 23, se připraví následujícím způsobem:

Ke směsi 7,0 g (0,045 mol) 3-fluor-4-nitrofenolu a 6,7 g (0,067 mol) triethylaminu v 20 ml dichlormethanu ochlazené na 0 °C se přikape 6,5 g (0,054 mol) pivaloylchloridu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Reakční směs se rozloží vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztoem solanky a potom se suší nad síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se získá 10,5 g surového 2-fluor-4-pivaloyloxy-nitrobenzenu, který se rozpustí v 200 ml absolutního ethanolu. K roztoku se přidá 0,9 g 5% palladia na uhlí, a směs se hydrogenuje při tlaku vodíku 0,2

MPa 2 hodiny. Po odfiltrování katalyzátoru a odstranění rozpouštědla se získá 2-fluor-4-pivaloyloxyanilin.

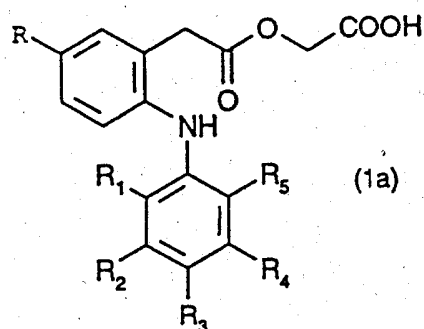
Směs 7,3 g (0,035 mol) 2-fluor-4-pivaloyloxyanilinu a 5,1 g (0,038 mol) N-chlorsukcinimidu v 50 ml fluorbenzenu se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem 2 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se rozpouštědlo odpaří, přidá se voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného a nasyceným roztokem solanky a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci a odstranění rozpouštědla se získá zbytek, který se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (20% ethylacetát/hexan) za získání 2-chlor-4-pivaloyloxy-6-fluoranilinu.

Převedení 2-chlor-4-pivaloyloxy-6-fluoranilinu na 5-methyl-2-(2'-chlor-4'-hydroxy-6'-fluoranilin)fenyloctovou kyselinu se provede podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, pivaloylová skupina se hydrolyzuje v posledním kroku spolu s dimethylamidem za získání cílového produktu.

Příklad 24

5-Ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctová kyselina (1,0 g, 3,06 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se reaguje s 1N roztokem hydroxidu sodného (3,06 ml, 3,06 mmol) 1 hodinu. Směs se odpaří na rotační odparce a suší se odpařením nejprve s tetrahydrofuranem (2 x 100 ml) a potom s benzenem (2 x 100 ml). Získaná bělavá sodná sůl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctové kyseliny se suší za vysokého vakua přes noc. Sodná sůl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctové kyseliny (0,5 g, 1,43 mmol) a benzyl-2-bromacetát (272 μ l, 1,72 mmol) se míchají při 50 °C v dimethylformamidu (50 ml) 14 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a extrahuje se mezi ethylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva se znovu promyje vodou (2 x 200 ml), solankou (100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se na

rotační odparce. Surový benzylester se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (10-15 % ethylacetát/hexan) za získání benzyloxykarbonylmethylesteru 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilino)fenyloctové kyseliny ve formě bezbarvého oleje. Olej se rozpustí v kyselině octové (20 ml) a hydrogenuje se při 0,4 MPa na 10% palladiu na uhlí (0,1 g) 1 hodinu. Katalyzátor se odfiltruje přes křemelinu a filtrát se nalije do vody (200 ml) a ethylacetátu (200 ml). Organická vrstva se promyje vodou (250 ml) a solankou (100 ml). Po odpaření na rotační odparce a trituraci směsí ether/hexan se získá ester, karboxymethyl-5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetát, o teplotě tání 151-153 °C, vzorce 1a, kde R je ethylová skupina, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{fluorid}$ a $R_3 = \text{H}$.



Podobně se připraví sloučeniny vzorce 1a, kde substituenty R jsou uvedeny v tabulce 2:

Tabulka 2

Příklad číslo	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	t.t. °C
25	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	CH ₃	123-125
26	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	Cl	124-126
27	CH ₃ CH ₂	F	H	F	H	Cl	142-144
28	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	F	132-134
29	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	F	106-108
30	CH ₃	F	H	Cl	H	Cl	148-150
31	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	125-126
32	CH ₃	Cl	H	H	H	F	96-98
33	CH ₃	F	H	F	H	Cl	

Příklad 34

5-Ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilino)fenyloctová kyselina (1,0 g, 3,06 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se reaguje s 1N roztokem hydroxidu sodného (3,06 ml, 3,06 mmol) 1 hodinu. Směs se odpaří na rotační odparce a zbytek se odpaří do sucha nejprve s tetrahydrofuranem (2 x 100 ml) a potom s benzenem (2 x 100 ml). Získaná bělavá sodná sůl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctové kyseliny se suší za vysokého vakua přes noc. Sodná sůl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctové kyseliny (2,0 g, 6,2 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (70 ml) a reaguje se s 1-brom-4-chlorbutanem (1,2 g, 6,9 mmol) při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se odpaří za vysokého vakua (3,5 až 5,0 kPa) na rotační odparce. Získaný olej se extrahuje mezi vodu (200 ml) a diethylether (200 ml). Organická vrstva se promyje solankou (100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se na

rotační odparce za získání chlorbutylesteru ve formě světle hnědého oleje. Chlorbutylester se rozpustí v cetonitrilu (100 ml) a reaguje s dusičnanem stříbrným (8,7 g, 50 mmol) za varu pod zpětným chladičem 18 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce. Zbytek se extrahuje mezi dichlormethan (200 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, odpaří se a čistí se pomocí velmi rychlé chromatografie (5 % ethylacetát/hexan) za získání nitrooxybutyl-5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetátu ve formě čirého oleje.

Příklad 35

Sodná sůl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetátu (7,3 g, 20,9 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (100 ml) a reaguje se s benzyl-2-methyl-2-brompropionátem (6,2 g, 24,2 mmol) 96 hodin při 50 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a odpaří se za vysokého vakua (3,5-5 kPa) na rotační odparce. Získaný olej se extrahuje mezi vodu (200 ml) a diethylether (200 ml). Organická vrstva se promyje solankou (100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se na rotační odparce za získání světle hnědého oleje. Po čištění pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu (0-10 % ethylacetát/hexan) se získá ester ve formě světle červeného oleje. Ester (1,5 g, 3,0 mmol) se rozpustí v ethylacetátu (150 ml) a hydrogenuje se při tlaku vodíku 0,4 MPa na 10% palladiu na uhlí (0,3 g) jako katalyzátoru 1 hodinu. Katalyzátor se odfiltruje přes křemelinu (500 ml). Po odpaření na rotační odparce a trituraci hexanem se získá 1-karboxy-1-methylethyl-5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetát ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 104-108 °C.

Příklad 36

Isopropyl-5-methyl-2-(2'-fluor-6'-trifluormethylanilin)fenylacetát (2,9 g, 8,4 mmol) se rozpustí v methansulfonové kysel-

lině (25 ml) a míchá se při teplotě místnosti 8 hodin. Reakční směs se pomalu přidá k 200 ml ledu v kádince. Když led roztaje, roztok se míchá za vzniku bílé pevné látky, která se izoluje filtrací. Pevná látka se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí 35 % ethylacetátu v hexanu za získání 5-methyl-2-(2'-fluor-6'-trifluormethylanilino)fenyloctové kyseliny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 155-156 °C.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

2-Jod-5-methylfenyloctová kyselina (20,0 g, 72 mmol) a katalytické množství 98% kyseliny sírové (0,2 ml) se rozpustí v isopropylalkoholu (200 ml) a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem 48 hodin. Rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce a získaný olej se extrahuje mezi ethylacetát (500 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (500 ml). Organická vrstva se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se na rotační odparce. Získaný olej se destiluje za použití zařízení "kugelrohr" (destilace na krátké dráze) za získání čirého, bezbarvého oleje, který tuhne stáním při teplotě místnosti za získání isopropyl-2-jod-5-methylfenylacetátu o teplotě tání 48-50 °C.

Isopropyl-2-jod-5-methylfenylacetát (10,0 g, 31 mmol), 2-amino-3-fluorbenzotrifluorid (20,0 g, 111 mmol), prášková měď (1,1 g, 16 mmol), jodid měďný (3,1 g, 16 mmol) a uhličitan draselný (4,3 g, 31 mmol) se míchají v xylenu (200 ml). Reakční směs se zahřívá 48 hodin k varu pod zpětným chladičem. Při teplotě asi 40 °C se hnědá suspenze filtruje přes křemelinu, která se potom promyje toluenem (100 ml). Filtrát se odpaří na rotační odparce a potom se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi 3-4 % ethylacetátu v hexanu jako eluentu. Produkt, isopropyl-5-methyl-2-(2'-fluor-6'-trifluormethylanilin)fenylacetát, se izoluje ve formě žlutého oleje.

Příklad 37

Podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 36 se připraví 5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-trifluormethylanilino)fenyloctová kyselina o teplotě tání 157-158 °C.

Příklad 38

N-(2,3,5,6-tetrafluorfenyl)-5-ethyloxindol (72,67 g, 0,235 mol) se suspenduje ve vodě obsahující malé množství methanolu (10% objemově; 253 ml), a přidá se roztok hydroxidu sodného (50 % hmotnostních; 16,1 ml). Směs se míchá při teplotě 80-85 °C 2 až 4 hodiny, potom se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se částečně odpaří za sníženého tlaku (3,3 až 4 kPa). Po odstranění 50 ml rozpouštědla se směs zředí vodou (150 ml) a t-butylmethyletherem (250 ml). Ochlazená směs se okyselí na pH 6,5-7,0 vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (12,1N; 19,5 ml), přičemž se udržuje při teplotě 0 až 5 °C. Vodná vrstva se vylíje a organická vrstva se promyje vodou (250 ml). Organická vrstva se odpaří za sníženého tlaku (2,7 až 13,3 kPa) a rozpouštědlo se vymění za toluen. Po odstranění těkavějších složek se objem upraví na 400 až 450 ml. Tato směs se ohřeje na 70 °C, vyčeří se, odpaří se na polovinu objemu a ochladí se na 0 °C. Při této teplotě se míchá 2 hodiny, izoluje se produkt a promyje se směsí toluen/heptan (10:90; 100 ml). Získaná pevná látka se suší za sníženého tlaku při 50 až 60 °C 4 až 8 hodin za získání 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctové kyseliny z příkladu 18.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

4-Ethylanilin (242,36 g; 2,00 mol) se rozpustí v suchém tetrahydrofuranu (900 ml). V dusíkové atmosféře, za chlazení a udržování při teplotě nižší než 15 °C se přidá n-BuLi (2,5 M v hexanu, 800 ml; 2,00 mol). Po 1 hodině míchání při 10 °C se za chlazení směsi na 10 až 20 °C přidá čistý pentafluorbenzen

(168,06 g; 1,00 mol). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti, potom se pomalu za energického míchání a chlazení na teplotu nižší než 35 °C přidá vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (6N, 500 ml). Rozložená reakční směs se míchá při teplotě místnosti 0,5 až 18 hodin. Spodní vodná vrstva se oddělí a horní organická vrstva se odpaří za sníženého tlaku (4 až 20 kPa) na jednu čtvrtinu objemu. Koncentrát se zředí heptanem (300 ml) a extrahuje se vodou (300 ml). Oddělená horní organická vrstva se míchá se silikagelem o zrnitosti 230-400 (50 g) a filtruje se. Filtrační koláč se promyje heptanem (4 x 50 ml). Filtrát a promývací roztoky se spojí a odpaří se za sníženého tlaku (2,7 až 4 kPa) za získání pevného surového produktu. Tato látka se rekrystalizuje z horkého heptanu (200 ml) a odfiltruje se při 0 °C. Tato pevná látka se promyje studeným heptanem (100 ml) a suší se za sníženého tlaku při 40 °C za získání čistého N-(2',3',5',6'-tetrafluorfenyl)-4-ethylanilinu.

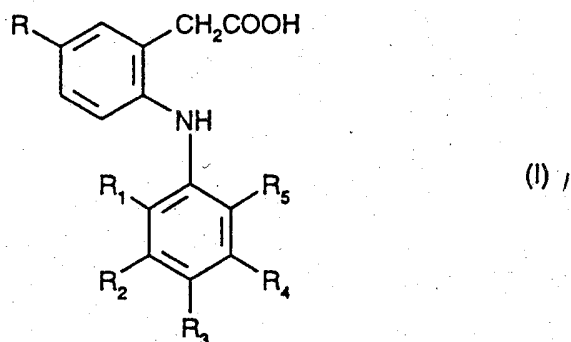
Derivát difenylaminu (230,0 g; 0,854 mol; 1,0 ekv.) se reaguje s chloracetylchloridem (192,96 g; 1,709 mol; 2,0 ekv.) při teplotě 100-115 °C 2 hodiny (silné uvolňování chlorovodíku se kontroluje mírou zahřívání). Směs se ochladí na teplotu místnosti, potom se odpaří za sníženého tlaku (1,3 až 1,6 kPa) na 80 až 90 % původního objemu. Přidá se 1,2-dichlorbenzen (80 ml) a zředěná směs se odpařuje za sníženého tlaku (1,3 až 1,6 kPa) dokud se podle analýzy pomocí plynové chromatografie neodstraní chloracetylchlorid (oddestilováno 30 až 40 ml) za získání surového N-(2',3',5',6'-tetrafluorfenyl)-N-chloracetyl-4-ethylanilinu v roztoku.

Bezvodý chlorid hlinitý (170,84 g; 1,281 mol; 1,5 ekv.) se v dusíkové atmosféře a při 0 °C suspenduje v 1,2-dichlorbenzenu (480 ml). Za energického míchání a udržování teploty pod 60 °C se pomalu přidá roztok surového produktu z předchozího kroku (teoreticky obsahuje 295,34 g; 0,854 mol; 1,0

ekv.). Přidá se roztok EtAlCl_2 (1,8M v toluenu; 733 ml; 1,319 mol; 1,7 ekv.) a energicky míchaná směs se zahřeje asi na 160 °C, a při atmosférickém tlaku se oddestiluje toluen (135-160 °C). Po zastavení destilace (asi 690 ml) se reakční směs udržuje při teplotě 155-165 °C 3,5-5 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti, potom se za silného míchání a v dusíkové atmosféře nalije na drcený led (2,5 kg). Reakční nádoba se promyje 1,2-dichlorbenzenem (50 ml). Studená rozložená suspenze produktu se filtruje a filtrační koláč se promyje postupně směsí 10 % 1,2-dichlorbenzen/heptan (100 ml) a heptanem (100 ml). Produkt se suší za sníženého tlaku 12 až 16 hodin za získání N-(2',3',5',6'-tetrafluorfenyl)-5-ethyloxindolu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y.

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde

R je methylová skupina nebo ethylová skupina;

R₁ je atom chloru nebo atom fluoru;

R₂ je atom vodíku nebo atom fluoru;

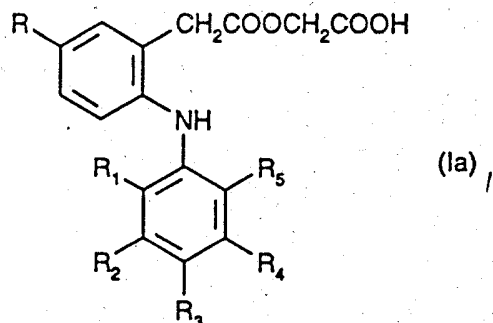
R₃ je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, ethoxyskupina nebo hydroxylová skupina;

R₄ je atom vodíku nebo atom fluoru; a

R₅ je atom chloru, atom fluoru, trifluormethylová skupina nebo methylová skupina;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a její farmaceuticky přijatelný ester, který je předlékem.

2. Sloučenina obecného vzorce Ia



kde R, R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ jsou definovány podle nároku 1; její farmaceuticky přijatelné soli.

3. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 nebo 2, kde R je methylová skupina nebo ethylová skupina; R₁ je atom chloru nebo atom fluoru; R₂ je atom vodíku; R₃ je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methylová skupina nebo hydroxylová skupina; R₄ je atom vodíku; a R₅ je atom chloru, atom fluoru nebo methylová skupina; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; nebo její farmaceuticky přijatelný ester, který je předlékem.
4. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, kterou tvoří:
- 5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;
 - 5-methyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-methyl-2-(2',6'-dichloranilin)fenyloctová kyselina;
 - draselná sůl 5-methyl-2-(2',6'-dichloranilin)fenyloctové kyseliny;
 - sodná sůl 5-methyl-2-(2',6'-dichloranilin)fenyloctové kyseliny;
 - 5-methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-methyl-2-(2',6'-dichlor-4'-methylanilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-methyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-methyl-2-(2',4'-difluor-6'-chloranilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-methyl-2-(2'-fluor-4',6'-dichloranilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-methyl-2-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylanilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-ethyl-2-(2'-fluor-6'-chloranilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-ethyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-ethyl-2-(2',3',6'-trifluoranilin)fenyloctová kyselina;
 - 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluor-4'-ethoxyanilin)fenyloctová kyselina;

5-ethyl-2-(2'-chlor-4',6'-difluoroanilin)fenyloctová kyselina;
5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-fluoranilin)fenyloctová kyselina;
5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctová kyselina;
5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilin)fenyloctová kyselina;
5-ethyl-2-(2'-fluor-4'-chlor-6'-methylanilin)fenyloctová kyselina;
5-ethyl-2-(2',4'-difluor-6'-methylanilin)fenyloctová kyselina;
5-ethyl-2-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylanilin)fenyloctová kyselina;
5-methyl-2-(2'-chlor-4'-hydroxy-6'-fluoranilin)fenyloctová kyselina;
karboxymethyl-5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-ethyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-ethyl-2-(2',6'-dichloranilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-ethyl-2-(2',4'-difluor-6'-chloranilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-fluoranilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-ethyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-methyl-2-(2'-fluor-4',6'-dichloranilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-methyl-2-(2',6'-dichloranilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilin)fenylacetát;
karboxymethyl-5-methyl-2-(2',4'-difluor-6'-chloranilin)fenylacetát;

nitrooxybutyl-5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetát;

1-karboxy-1-methylethyl-5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenylacetát;

5-methyl-2-(2'-fluor-6'-trifluormethylanilin)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-

trifluormethylanilin)fenyloctová kyselina, nebo

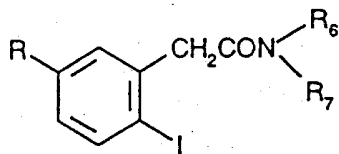
5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilin)fenyloctová kyselina

nebo její farmaceuticky přijatelné soli; nebo její farmaceuticky přijatelné estery, které jsou předlékem.

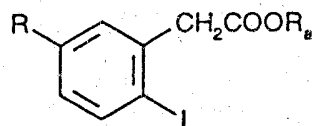
5. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 pro inhibici cyklooxygenázy-2 v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči.
6. Způsob léčení onemocnění závislých na cyklooxygenáze-2 u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 pro inhibici cyklooxygenázy-2 savcům, pokud takovou léčbu potřebují.
7. Způsob selektivní inhibice aktivity cyklooxygenázy-2 u savců téměř bez inhibice aktivity cyklooxygenázy-1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 savcům, kteří takovou léčbu potřebují.
8. Způsob léčení revmatoidní artritidy, osteoartritidy, bolesti, zánětu, zánětlivých onemocnění očí, zeleného očního zákalu nebo nemoci nedostatečně zvlhčených očí u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání odpovídajícího účinného množství sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 savcům, kteří takovou léčbu potřebují.

9. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že zahrnuje:

(a) kondenzaci sloučeniny obecného vzorce II nebo IIa



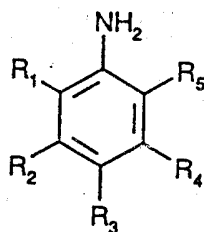
(II) ,



(IIa) ,

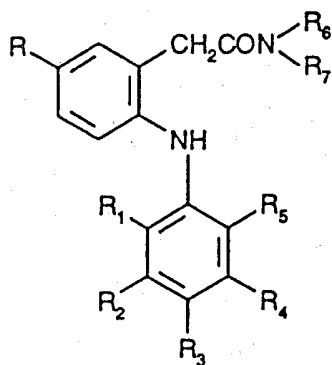
kde R má význam definovaný podle nároku 1; R_a je nižší alkylová skupina; a R_6 a R_7 je nižší alkylová skupina; nebo R_6 a R_7 společně s atomem dusíku představují piperidinoskupinu, pyrrolidinoskupinu nebo morfolinoskupinu;

se sloučeninou vzorce III

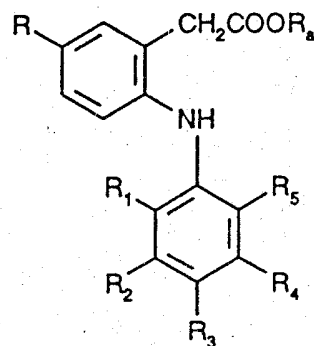


(III) ,

kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam definovaný podle nároku 1, v přítomnosti mědi a jodidu měďného za získání sloučeniny vzorce IV nebo IVa



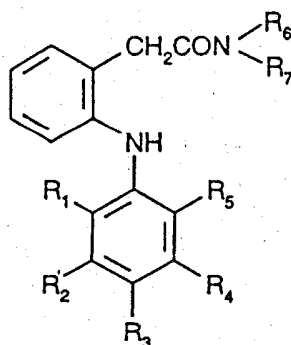
(IV) ,



(IVa) ,

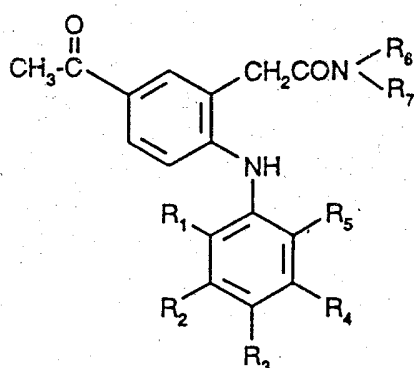
a hydrolýzu sloučeniny vzorce IV nebo IVa na sloučeninu vzorce I; nebo

- (b) pro sloučeniny, kde R je ethylová skupina, kondenzací sloučeniny obecného vzorce V



(V) /

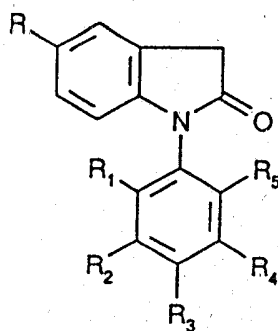
kde R_1 až R_7 mají význam definovaný podle vynálezu, s reaktivním funkčním derivátem kyseliny octové, jako je acetylchlorid, pomocí Friedel-Craftsovy acylace, za získání sloučeniny vzorce VI



(VI) /

kde R_1 až R_7 mají význam definovaný podle vynálezu, která se potom hydrogenolyzuje a potom hydrolyzuje za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde R je ethylová skupina; nebo

- (c) hydrolýzu laktamu vzorce VII



(VII) ,

kde R a R₁ až R₅ mají význam definovaný podle vynálezu, pomocí silné báze; a

při výše uvedených způsobech, pokud je to vhodné, přechodné chránění všech rušivých reaktivních skupin a potom jejich izolaci za získání sloučeniny podle vynálezu; a, pokud je to vhodné, převedení jakékoli získané sloučeniny na jinou sloučeninu podle předkládaného vynálezu; a/nebo, pokud je to vhodné, převedení volné karboxylové kyseliny podle vynálezu na její farmaceuticky přijatelný esterový derivát; a/nebo, pokud je to vhodné, převedení získané volné kyseliny na sůl nebo získané soli na volnou kyselinu nebo na jinou sůl.