

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 963238 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **963238**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D263/32
C07C309/73
C07C311/15**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.12.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.08.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.10.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.12.1995 PCT/JP1995/002600**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.12.1994	JP	6-335838	27.03.1995	JP	6-93099
06.06.1995	JP	7-164656	20.11.1995	JP	7-326571

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Japan Tobacco Inc., 2-1, Toranomon2-chome, Minato-ku Tokyo, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Haruta, Junichi, 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, JAPANI, (JP)

2 •Hashimoto, Hiromasa, 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, JAPANI, (JP)

3 •Matsushita, Mutsuyoshi, 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Heteroaromaattisia oksatsoli yhdisteitä ja niiden käyttö

Heteroaromatiska oxazol föreningar och användning därav

Heterosyklisiä aromaattisia oksatsolihydristeitä ja näiden
käyttö - Heterocykliska aromatiska oxazolföreningar och
användning därav

5

Keksinnön ala

Keksintö liittyy uusiin heterosyklisiin aromaattisiin oksat-
soliyhdisteisiin. Tarkemmin sanottuna keksintö liittyy
heterosyklisiin aromaattisiin oksatsolihydristeisiin, joilla
10 on kuumetta alentavaa aktiivisuutta, analgeettista aktii-
visuutta, anti-inflammatorista aktiivisuutta ja erityisesti
selektiivistä inhiboivaa aktiivisuutta syklo-oksigenaasi-
2:ta (COX-2) vastaan, näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin
suoloihin, niiden valmistamiseen soveltuviin välituotteisiin
15 ja farmaseuttisiin aineisiin, jotka sisältävät näitä hetero-
syklisiä aromaattisia oksatsolihydristeitä ja jotka ovat
käyttökelpoisia anti-inflammatorisina aineina, jotka aiheut-
tavat vähäisempiä sivuvaikutuksia, kuten ruoansulatuskanavan
sairauksia.

20

Tekniikan taso

Arakidonihappometaboliiteilla, prostaglandiini E_2 :lla (PGE_2),
prostaglandiini I_2 :lla (PGI_2) ja tromboksaani B_2 :lla (TXB_2),
tiedetään tavanomaisesti olevan perustavaa laatua oleva
25 osuus tulehduksissa. Tärkeä entsyymi tässä arakidonihappo-
metaboliassa on syklo-oksigenaasi. Syklo-oksigenaasi on
syntaasi, joka tuottaa arakidonihaposta prostaglandiini G_2 :n
(PGG_2) kautta prostaglandiini H_2 :ta (PGH_2) ja joita ovat
syklo-oksigenaasi-1 (COX-1) ja syklo-oksigenaasi-2 (COX-2).

30

COX-1:n kyseessä ollessa on cDNA-kloonaus suoritettu vuonna
1988 ja sen primaarinen rakenne ja induktio useiden eri
tekijöiden vaikutuksesta on selvitetty (Yokoyama, C., et
al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 165 (1989) 888 - 894;
35 Smith, W.L., et al., Biochim. Biophys. Acta 1083 (1991) 1 -
17; DeWitt, D.L., Biochim. Biophys. Acta 1083 (1991) 121 -
134]. Toisaalta COX-1:llä ehdotettiin vuonna 1989 olevan

isotsyymi, nimittäin COX-2, (Holtzman, M.J., et al., J. Biol. Chem. 267 (1992) 21438 - 21445] ja kanan, hiiren ja ihmisen COX-2:n cDNA-molekyylejä on kloonattu vuodesta 1991 alkaen [Xie, W., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991) 2692 - 2696; Kujubu, D.A., et al., J. Biol. Chem. 266 (1991) 12866 - 12872; Hla, T., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (1992) 7384 - 7388]. COX-2 indusoituu nopeasti forbolierillä, lipopolysakkaridilla (LPS) ja muilla näitä vastaavilla tekijöillä ja sillä on päätelty olevan yhteyttä tulehdukseen ja keuhkoastmaan.

COX-1:tä esiintyy systeemisesti ja jatkuvasti miltei kaikissa soluissa ja sen fysiologisiin tehtäviin kuuluu esimerkiksi mahan ja munuaisten toiminnalle tarpeellisen prostaglandiinin (PG) muodostaminen. Jos COX-1:tä inhiboidaan, niin tämä vähentää PG-biosynteesiä, joka tuottaa mahan limakalvoa suojaavia verisuonia laajentavia PGE₂:ta ja PGI₂:ta, joiden suojaava vaikutus mahan limakalvoon heikkenee, mikä johtaa mahahaavan syntymiseen. Munuaisten veren virtauksen pienenemiseen liittyvän oireen kyseessä ollessa voidaan munuaisten veren virtausta tavallisesti edistää voimistamalla verisuonia laajentavan PGE₂:n muodostumista ruumiissa, minkä avulla munuaiskerästen suodatuskapasiteetti säilyy asiaankuuluvalla tasolla. Jos tällaisen verisuonia laajentavan PG:n muodostuminen kuitenkin COX-1:n inhiboimisen vaikutuksesta estyy, niin veren virtaus munuaisissa heikkenee, mikä toisinaan saa aikaan sivuvaikutuksen, kuten iskeemisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan puhkeamisen.

Toisaalta COX-2:tä esiintyy tietyissä nimenomaisissa kohteissa, kuten monosyyteissä, synoviaalisoluissa, granuloos soluissa ja suonen sisäpinnan endoteelisoluissa, ja sitä ilmentyy paikallisena tulehduksen vaikutuksesta. Tämän vuoksi COX-2:n vaikutuksesta syntyneellä PG:llä katsotaan olevan perustavanlaatuisia osuutta tulehdukseen ja kudoksissa ilmeneviin sairauksiin.

Sairaalahoitoa vaativissa tapauksissa käytetään nykyisin laajalti ei-steroidityyppisiä anti-inflammatorisia lääkkeitä (NSAID), kuten aspiriinia, mefenaamihappoa, diklofenaakkia, indometasiinia, ibuprofeenia ja naprokseenia.

5 Useimmat näistä NSAID-lääkkeistä ovat anti-inflammatorisia lääkkeitä, jotka inhiboivat selektiivisesti syklo-oksigenaasia (COX) ja joihin liittyy sivuvaikutuksia, kuten ruoansulatuskanavan häiriöitä. Näiden sivuvaikutusten katso-
taan johtuvan siitä tosiseikasta, että ne, vaikkakin ne
10 varmuudella inhiboivat selektiivisesti COX'ia, inhiboivat sekä COX-1:tä että COX-2:ta.

Tästä seuraa, että jos spesifisesti tulehduskohdissa indu-
soituvaa COX-2:ta inhiboitaisiin selektiivisesti COX-1:tä
15 inhiboimatta, niin kyettäisiin saamaan käyttöön ylivoimainen anti-inflammatorinen lääkeaine, jolla ei esiintyisi sivuvaikutuksia, kuten ruoansulatuskanavassa esiintyviä häiriöitä (esimerkiksi mahahaavaa).

20 On olemassa useita tutkimusraportteja anti-inflammatorisista lääkkeitä, joilla on selektiivistä COX-2:ta inhiboivaa aktiivisuutta ja joilla tähdätään sivuvaikutusten, kuten ruoansulatuskanavan häiriöiden, vähentämiseen.

25 Esimerkiksi julkaisussa W094/15 932 kuvataan COX-2-inhibiittoreina 5-jäsenisiä bisaryylillä substituoituja heterosyklisiä yhdisteitä, kuten tiofeeni, furaani tai pyrroli, ja joista spesifisiä esimerkkejä ovat 3-(4-metyylisulfonyylifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)tiofeeni. Tässä julkaisussa
30 esitetään kuitenkin pelkästään 5-jäseninen heterosyklinen yhdiste, kuten tiofeeni, jossa 3-asemassa tai 4-asemassa on aryyli tai heteroaryyli.

Lisäksi useat eri tutkimusraportit käsittelevät anti-inflam-
35 matorisia lääkkeitä, joilla on syklo-oksigenaasia inhiboiva vaikutus, prostaglandiinisynteesiä inhiboiva vaikutus tai tromboksaani A₂:n synteesiä inhiboiva vaikutus.

Esimerkiksi japanilaisessa tutkimattomassa patenttihakemus-
 julkaisussa nro 141 261/1991 kuvataan pyratsolijohdannaisia,
 kuten etyyli-1-(4-fluorifenyyli)-5-[4-(metyylisulfonyyli)-
 fenyyli]pyratsoli-3-karboksylaattia; japanilaisessa tutki-
 5 mattomassa patenttijulkaisussa nro 183 767/1982 kuvataan
 tiatsolijohdannaisia, kuten 2-metyylitio-5-fenyyli-4-(3-
 pyridyyli)-tiatsolia; ja japanilaisessa tutkimattomassa
 patenttijulkaisussa nro 58 981/1985 kuvataan tiatsolijohdan-
 naisia, kuten 2-etyyli-4-(4-metoksifenyyli)-5-(3-pyridyyli)-
 10 1,3-tiatsolia. Näissä julkaisuissa mainitaan, että aineet
 ovat käyttökelpoisia anti-inflammatorisina lääkeaineina, kun
 taas niissä ei kuvata, onko niillä selektiivistä inhiboivaa
 vaikutusta COX-2:een sivuvaikutusten pienentämiseksi eikä
 niistä löydy mitään tätä koskevia ehdotuksia.

15 On olemassa muita tutkimusjulkaisuja, jotka koskevat seuraavia
 heterosyklisiä aromaattisia yhdisteitä.

Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa nro 4 632 930 kuvataan
 20 oksatsolijohdisteitä, kuten 5-sykloheksyyli-4-(4-metyyli-
 sulfonyylifenyyli)- α,α -bis(trifluorimetyyli)oksatsoli-2-
 metanolia. Tässä julkaisussa kuvatut yhdisteet ovat tehok-
 kaita kohonneeseen verenpaineeseen eikä julkaisuun sisälly
 mitään tietoa yhdisteiden käyttökelpoisuudesta anti-inflam-
 25 matorisina lääkeaineina eikä minkäänlaisia tätä vaikutusta
 koskevia ehdotuksia.

Japanilaisessa julkiseksi tulleessa PCT-patenttihakemus-
 julkaisussa Kohyo nro 500 054/1984 kuvataan oksatsolijohdan-
 30 naisia, joissa oksatsolirenkaan 4-asemassa tai 5-asemassa on
 heteroaryyli tai hiilirenkaasta muodostunut aryyli ja tämän
 2-asemassa karboksi, esterit tai renkaaseen alempi alkyleenin
 välityksellä liittyvä karboksamidi, kuten etyyli-2-[4-fenyy-
 li-5-(3-pyridyyli)-oksatsol-2-yyli]-propionaatti; ja ja-
 35 panilaisessa julkiseksi tulleessa PCT-patenttihakemus-
 julkaisussa Kohyo nro 500 055/1984 kuvataan imidatsoli-
 johdannaisia, joissa imidatsolirenkaan 4-asemassa tai 5-

asemassa on heteroaryyli ja/tai hiilirenkaasta muodostunut
 aryyli ja joissa tämän 2-asemassa on formyyli tai renkaaseen
 alempialkyleenin välityksellä liittyvä asetaaliryhmän sisäl-
 tävä formyyli, kuten 2-[4-fenyyli-5-(3-pyridyyli)-imidatsol-
 2-yyli]-asetaldehydidi-metyyliasetaaali. Näissä julkaisuissa
 5 esitetään, että nämä yhdisteet ovat tehokkaita iholle käy-
 tettäviä tulehdusta lievittäviä aineita tai limakalvoille
 tulehduksellisiin ihotauteihin käytettäviä tulehdusta lie-
 vittäviä aineita, mutta niissä ei esitetä tai edes ehdoteta,
 10 että niillä olisi selektiivistä inhiboivaa vaikutusta COX-
 2:een.

Japanilaisessa tutkimattomassa patenttijulkaisussa nro
 70 446/1993 kuvataan N-tiatsolyylisulfonamidijohdannaisia,
 15 kuten N-[5-sykloheksyyli-4-(4-metoksifenyyli)tiatsol-2-
 yyli]trifluorimetaanisulfonamidia; ja japanilaisessa tutki-
 mattomassa patenttijulkaisussa nro 83 372/1990 kuvataan
 sykloheksyyli-imidatsolijohdannaisia, kuten 4-sykloheksyyli-
 5-fenyyli-2-t-butyli-imidatsolia. Nämä julkaisut ainoastaan
 20 käyttävät esimerkkinä sykloheksyyliä substituenttina eikä
 niihin sisälly mitään ehdotuksia siitä, että substituenttina
 käytettäisiin fenyyliä, joka on substituoitu aminosulfonyy-
 lillä, alempialkyyliaminosulfonyylillä tai alempialkyyli-
 sulfonyylillä.

25 Julkaisussa W094/27 980 kuvataan COX-2 inhibiittoreina ok-
 satsolihdisteitä, kuten 2-fenyyli-4-sykloheksyyli-5-(4-
 metyyli-sulfonyylifenyyli)oksatsolia. Tässä julkaisussa kuva-
 tuille yhdisteille on kuitenkin pääasiassa tunnusomaista
 30 oksatsolirenkaan 4-asemassa ja 5-asemassa olevat 4-fluori-
 fenyyli ja 4-metyylisulfonyylifenyyli, eikä niissä ehdoteta,
 että yhdisteissä käytettäisiin spesifistä substituenttien
 yhdistelmää, kuten on asianlaita tässä keksinnössä.

35 Ei ainoastaan COX-2-inhibiittoreissa vaan myös anti-inflam-
 matoristen lääkeaineiden alalla on 5-jäsenisen heterosykli-
 sen rengasrunгон edullisen fenyyli-substituentin katsottu

tavanomaisesti olevan monosubstituoitu fenyyli, kuten 4-metyylisulfonyylifenyyli tai 4-metoksifenyyli, ja disubstituoitua fenyyliä on tuskin yritetty käyttää (esimerkiksi UK-patenttijulkaisu nro 1 206 403).

5

Keksinnön selitys

Tässä keksinnössä on suoritettu intensiivisiä tutkimuksia, joiden tarkoituksena on ollut saattaa käyttöön antipyreettistä aktiivisuutta, analgeettista aktiivisuutta ja anti-inflammatorista aktiivisuutta sisältäviä uusia yhdisteitä, joilla ei esiinny sivuvaikutuksia, kuten ruoansulatuskanavan häiriöitä. Tässä keksinnössä on yllättäen tehty se löytö, että yhdisteellä, jossa oksatsolin substituenttina käytettävään fenyyliin, kuten 4-alempialkyyylisulfonyylifenyyliin, 4-aminosulfonyylifenyyliin tai 4-alempialkyyliaminosulfonyylifenyyliin, on liitetty sekundaarinen substituentti, kuten halogeeniatomi, erityisesti fluoriatomi, on ylivoimaisen selektiivistä inhiboivaa vaikutusta COX-2:een, johon löytöön perustuen tämä keksintö on saatettu loppuun.

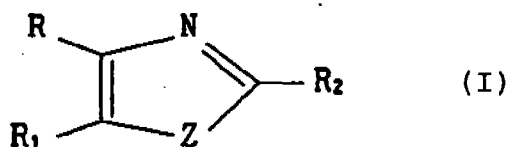
20

Tämä keksintö liittyy siten heterosyklisiin aromaattisiin oksatsoliyhdisteisiin sellaisena kuin nämä on esitetty seuraavissa kohdissa (1) - (21), näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin, näiden yhdisteiden valmistamiseen soveltuviin välituotteina käytettäviin yhdisteisiin ja tätä heterosyklistä aromaattista oksatsoliyhdistettä sisältäviin farmaseuttisiin koostumuksiin.

25

(1) Heterosykliset aromaattiset oksatsoliyhdisteet, joilla on kaava (I)

30



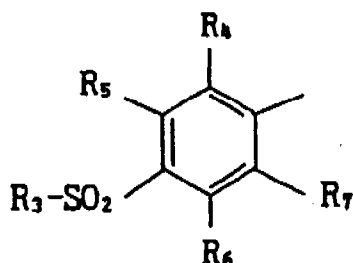
jossa

35

Z on happiatomi;

ryhmistä R ja R₁ toinen on ryhmä, jolla on kaava

5



10

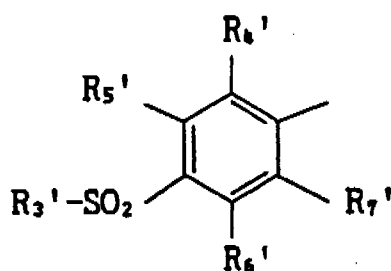
jossa R₃ on alempialkyyli, amino tai alempialkyyliamino, ja R₄, R₅, R₆ ja R₇ ovat samanlaiset tai erilaiset ja kukin näistä on vetyatomi, halogeeniatomi, alempialkyyli, alempi-alkoksi, trifluorimetyyli, hydroksi tai amino, edellyttäen, että vähintään yksi ryhmistä R₄, R₅, R₆ ja R₇ ei ole vetyatomi, ja näistä ryhmistä toinen on mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu heterosyklinen ryhmä tai mahdollisesti substituoitu aryyli; ja

15

R₂ on alempialkyyli tai halogenoitu alempialkyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

20

(2) Ne edellä olevan kohdan (1) mukaiset heterosykliset aromaattiset oksatsolihdisteet, joissa R₁ on ryhmä, jolla on kaava

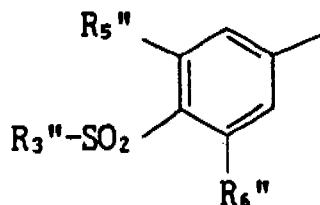


25

jossa R₃' on alempialkyyli tai amino, vähintään yksi ryhmistä R₄', R₅', R₆' ja R₇' on halogeeniatomi tai alempialkyyli ja muut ovat vetyatomi tai halogeeniatomi, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

(3) Ne edellä olevan kohdan (1) mukaiset heterosykliset aromaattiset oksatsolihdisteet, joissa R_1 on ryhmä, jolla on kaava

5

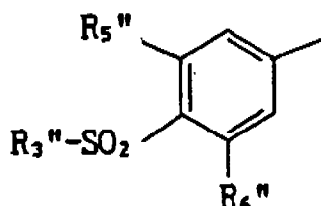


jossa R_3'' on metyyli tai amino, R_5'' on fluoriatomi ja R_6'' on vetyatomi tai fluoriatomi, ja R_2 on metyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suolat.

10

(4) Ne edellä olevan kohdan (1) mukaiset heterosykliset aromaattiset oksatsolihdisteet, joissa R_1 on ryhmä, jolla on kaava

15



jossa R_3'' , R_5'' ja R_6'' ovat edellä olevassa kohdassa (3) esitetyn määritelmän mukaiset; R on mahdollisesti substituoitu 5 - 7-hiiliatominen sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu tienyyli, mahdollisesti substituoitu furyyli, mahdollisesti substituoitu pyrrolyyli, mahdollisesti substituoitu morfoliini, mahdollisesti substituoitu piperatsinyyli, mahdollisesti substituoitu piperidyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli, mahdollisesti substituoitu naftyyli tai mahdollisesti substituoitu bifenyyli, ja R_2 on metyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

25

30

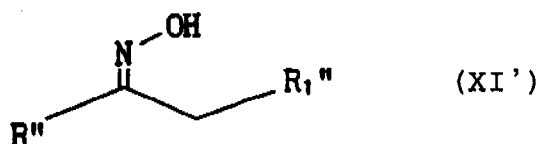
(5) Ne edellä olevan kohdan (4) mukaiset heterosykliset aromaattiset oksatsolihdisteet, joissa R_3'' on amino, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

(6) Ne edellä olevan kohdan (4) mukaiset heterosykliset aromaattiset oksatsolihdisteet, joissa R on mahdollisesti substituoitu 5 - 7-hiiliatominen sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai mahdollisesti substituoitu tienyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

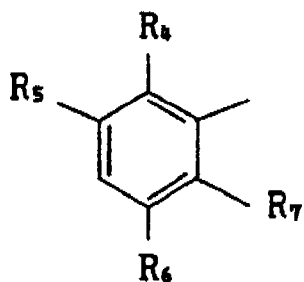
(7) Ne edellä olevan kohdan (4) mukaiset heterosykliset aromaattiset oksatsolihdisteet, joissa R on sykloheksyyli tai 4-fluorifenyyli, ja R_1 on 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, 4-aminosulfonyyli-3,5-difluorifenyyli, 3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli tai 3,5-difluori-4-metyylisulfonyylifenyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

(8) Edellä olevan kohdan (1) mukaiset heterosykliset aromaattiset oksatsolihdisteet, jotka ovat:
 4-sykloheksyyli-5-(3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-metyylioksatsoli,
 5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli,
 5-(4-aminosulfonyyli-3,5-difluorifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli,
 4-sykloheksyyli-5-(3,5-difluori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-metyylioksatsoli tai
 5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-2-metyylioksatsoli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

(9) Oksiimiyhdisteet, joilla on kaava (XI')



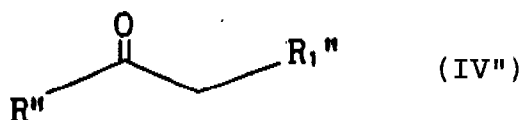
jossa R_1'' on



5 jossa R_4 , R_5 , R_6 , ja R_7 ovat edellä olevassa kohdassa (1) esitetyn määritelmän mukaiset, ja R'' on mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli tai mahdollisesti substituoitu aryyl.

10 (10) Ne edellä olevan kohdan (9) mukaiset oksiimiyhdisteet, joissa R_1'' on 3-fluorifenyyli tai 3,5-difluorifenyyli, ja R'' on sykloheksyyli tai 4-fluorifenyyli.

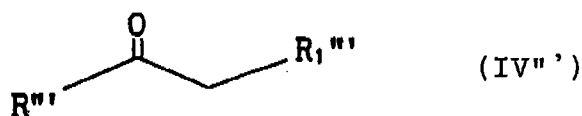
(11) Ketoniyhdisteet, joilla on kaava (IV'')



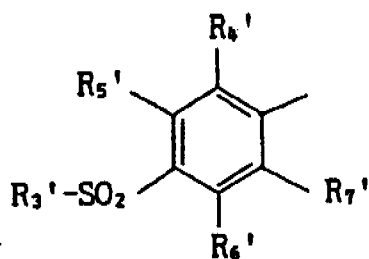
15 jossa R_1'' ja R'' ovat kumpikin erikseen edellä olevassa kohdassa (9) esitetyn määritelmän mukaiset.

20 (12) Ne edellä olevan kohdan (11) mukaiset ketoniyhdisteet, joissa R_1'' on 3-fluorifenyyli tai 3,5-difluorifenyyli, ja R'' on sykloheksyyli tai 4-fluorifenyyli.

(13) Ketometyleeniyhdisteet, joilla on kaava (IV''')



25 jossa R''' on mahdollisesti substituoitu 5 - 7-hiiliatominen sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai mahdollisesti substituoitu tienyyli, ja R_1''' on ryhmä, jolla on kaava



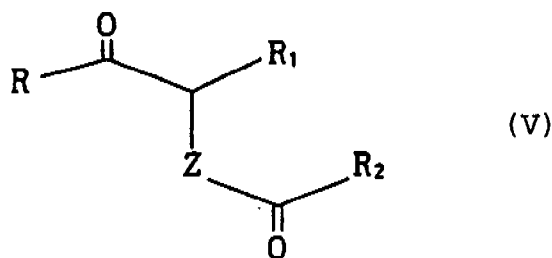
jossa R_3' , R_4' , R_5' , R_6' ja R_7' ovat edellä olevassa kohdassa (2) esitetyn määritelmän mukaiset.

5

(14) Ne edellä olevan kaavan (13) mukaiset ketometyleeni-yhdisteet, joissa R'' on sykloheksyyli, ja R_1'' on 4-amino-sulfonyyli-3-fluorifenyyli, 4-aminosulfonyyli-3,5-difluori-fenyyli, 3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli tai 3,5-di-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli.

10

(15) Esteriyhdisteet, joilla on kaava (V)



(V)

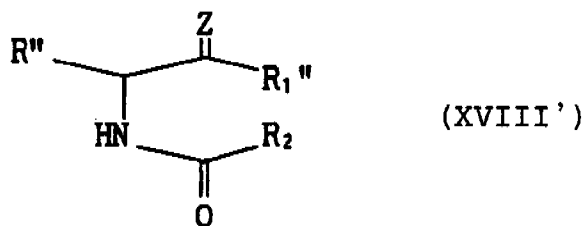
15

jossa R , R_1 , R_2 ja Z ovat edellä olevassa kohdassa (1) esite-tyn määritelmän mukaiset.

(16) Ne edellä olevan kohdan (15) mukaiset esteriyhdisteet, joissa R on sykloalkyyli ja R_2 on alempialkyyli.

20

(17) Amidiyhdisteet, joilla on kaava (XVIII')



(XVIII')

25

jossa R_1 " ja R " ovat kumpikin erikseen edellä olevassa kohdassa (9) esitetyn määritelmän mukaiset, ja Z ja R_2 ovat edellä olevassa kohdassa (1) esitetyn määritelmän mukaiset.

5 (18) Ne edellä olevan kohdan (17) mukaiset amidiyhdisteet, joissa R_1 " on 3-fluorifenyyli tai 3,5-difluorifenyyli, R " on sykloheksyyli tai 4-fluorifenyyli ja R_2 on alempialkyyli.

10 (19) Farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta, ja edellä olevan kohdan (1) mukaista heterosyklistä aromaattista oksatsolihdistettä (1) tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

15 (20) Syklo-oksygenaasi-2-inhibiittorit, jotka sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta ja aktiivisena ainesosana edellä olevan kohdan (1) mukaista heterosyklistä aromaattista oksatsolihdistettä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

20 (21) Anti-inflammatoriset aineet, jotka sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta, ja aktiivisena ainesosana edellä olevan kohdan (1) mukaista heterosyklistä aromaattista oksatsolihdistettä tai tämän farmaseuttisesti
25 hyväksyttävää suolaa.

Alempialkyyli tarkoittaa tässä keksinnössä mahdollisesti haaroittunutta 1 - 4-hiiliatomista alkyyliä, josta esimerkkeinä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli,
30 isobutyyli, sec-butyyli ja tert-butyyli, ja edullinen ryhmä on metyyli.

Alempialkyyliamino on ryhmä, jossa aminoryhmä on substituoitu edellä mainitulla alempialkyyllillä, ja tästä esimerkkeinä
35 ovat metyyliamino, dimetyyliamino, etyyliamino, dietyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino, butyyliamino, iso-

butyyliamino, sec-butyliamino ja tert-butyliamino. Edullisia ovat metyyliamino ja dimetyyliamino.

5 Halogeeniatomi tarkoittaa klooriatomia, bromiatomia, fluoriatomia ja muita näitä vastaavia atomeja, ja edullisia ovat klooriatomi ja fluoriatomi. Erityisen edullinen on fluoriatomi.

10 Alempialkoksi on mahdollisesti haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli, josta esimerkkeinä ovat metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sec-butoksi ja tert-butoksi, ja edullinen on metoksi.

15 Sykloalkyyli tarkoittaa 3 - 8-hiiliatomista sykloalkyyliä, josta esimerkkeinä ovat syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli ja syklo-oktyyli, ja edullinen on 5 - 7-hiiliatominen sykloalkyyli, kuten syklopentyli, sykloheksyyli tai sykloheptyyli. Erityisen edullinen on sykloheksyyli.

20 Heterosyklinen ryhmä on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heterosyklinen rengas, tyydyttynyt heterosyklinen rengas tai sellainen kondensoitunut heterosyklinen rengas, joka sisältää näitä heterosyklisiä renkaita ja bentseenirenkaan, joissa
25 kaikissa hiiliatomien ohella tämän renkaan muodostavina atom(e)ina on 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat typpi-atomit, happiatomit tai rikkiatomit. Esimerkkejä näistä ovat tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, morfoliini, piperatsinyyli, piperidyli, pyranyyli, tiopyranyyli,
30 pyridyyli, bentsotienyyli, bentsofuranyyli, indoli, 4,5,6,7-tetrahydroindoli, 4,5,6,7-tetrahydrobentsotienyyli ja 4,5,6,7-tetrahydrobentsofuranyyli, ja edullisia ovat tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, morfoliini, piperatsinyyli ja piperidyli, ja erityisen edullinen on tienyyli.
35

Aryyli on esimerkiksi fenyyli, naftyyli tai bifenyyli. Edullinen on fenyyli.

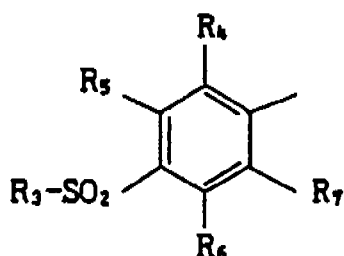
- Halogenoitu alempialkyyli on ryhmä, jossa alempialkyyli on
 5 substituoitu edellä mainitulla halogeeniatomilla, ja näistä
 esimerkkejä ovat fluorimetyyli, kloorimetyyli, bromimetyyli,
 jodimetyyli, difluorimetyyli, dikloorimetyyli, trifluori-
 metyyli, trikloorimetyyli, fluorietyyli, kloorietyyli, di-
 fluorietyyli, dikloorietyyli, trifluorietyyli, trikloori-
 10 etyyli, tetrakloorietyyli, pentafluorietyyli ja fluori-
 propyyli, ja edullisia ovat fluorimetyyli, kloorimetyyli,
 dikloorimetyyli, difluorimetyyli, trikloorimetyyli ja tri-
 fluorimetyyli.
- 15 "Mahdollisesti substituoitu" tarkoittaa sitä, että ryhmä voi
 olla substituoitu 1 - 3 substituentilla, jossa mainitut
 substituentit voivat olla samanlaiset tai erilaiset. Substi-
 tuenttien asema on vaihtoehtoinen eikä sitä ole millään
 erityisellä tavalla rajoitettu. Esimerkkejä näistä ovat
 20 alempialkyyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli,
 butyyli tai tert-butyli; hydroksi; alempialkoksi, kuten
 metoksi, etoksi, propoksi tai butoksi; halogeeniatomi, kuten
 fluori, kloori tai bromi; nitro; syaani; asyyli, kuten for-
 myyli, asetyyli tai propionyyli; asyylioksi, kuten formyyli-
 25 oksi, asetyylioksi tai propionyylioksi; merkaptto; alkyyli-
 tio, kuten metyyli-tio, etyyli-tio, propyyli-tio, butyyli-tio
 tai isobutyli-tio; amino; alkyyli-amino, kuten metyyli-amino,
 etyyli-amino, propyyli-amino tai butyyli-amino; dialkyyli-amino,
 kuten dimetyyli-amino, dietyyli-amino, dipropyyli-amino tai
 30 dibutyli-amino, karbonyyli; alkoksikarbonyyli, kuten met-
 oksikarbonyyli, etoksikarbonyyli tai propoksikarbonyyli;
 amidi; trifluorimetyyli; alkyyli-sulfonyyli, kuten metyyli-
 sulfonyyli tai etaanisulfonyyli; aminosulfonyyli; syklo-
 alkyyli, kuten syklopentyyli tai sykloheksyyli; fenyyli; ja
 35 asyyli-amidi, kuten asetamidi tai propionyyli-amidi. Edullisia
 ovat hydroksi, alempialkyyli, alempialkoksi, merkaptto,

alempialkyyli, halogeeniatomi, trifluorimetyyli, alkyylisulfonyyli, alkoksikarbonyyli ja asyyliamidi.

Tarkemmin sanottuna mahdollisesti substituoitu aryyli tarkoittaa aryyliä, jossa substituentteina voi olla halogeeniatomi, hydroksi, alempialkyyli, alempialkoksi, alempialkyylisulfonyyli tai aminosulfonyyli, erityisesti fenyyli, ja näistä esimerkkeinä ovat fenyyli, fluorifenyyli, metyyli-fenyyli, metoksifenyyli, metyylisulfonyylifenyyli ja aminosulfonyylifenyyli, ja edullisia ovat fenyyli ja 4-fluorifenyyli.

Mahdollisesti substituoitu heterosyklinen ryhmä tarkoittaa heterosyklistä ryhmää, jossa substituentteina voi olla halogeeniatomi, hydroksi, alempialkyyli, alempialkoksi, alempialkyylisulfonyyli ja aminosulfonyyli, ja se tarkoittaa erityisesti tienyyliä, furyyliä, 5-metyylitienyyliä ja 5-klooritienyyliä. Mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli tarkoittaa sykloalkyyliä, jossa substituentteina voivat olla samat substituentit kuin edellä ja edullinen on sykloheksyyli.

Esimerkkejä tämän keksinnön mukaisten heterosyklisten aromaattisten oksatsolihdisteiden edullisesta R-ryhmästä ovat sykloheksyyli, 4-fluorifenyyli ja 5-klooritienyyli, ja erityisen edullinen on sykloheksyyli. R_1 :nä on edullinen ryhmä, jolla on kaava:



jossa R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 ovat edellä olevan määritelmän mukaiset, ja erityisen edullinen on ryhmä, jossa R_3 on amino tai metyyli, R_4 ja R_6 ovat vetyatomeja ja ainakin yksi ryh-

mistä R_5 ja R_6 on fluoriatomi. Erityisiä esimerkkejä ovat 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, 3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli, 4-aminosulfonyyli-3,5-difluorifenyyli ja 3,5-difluori-4-metyylisulfonyylifenyyli, ja erityisen edullinen on 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli. R_2 :na on edullinen metyyli.

Farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voi olla mikä tahansa suola sikäli kuin se muodostaa ei-toksisen suolan kaavan (I) mukaisen oksatsolijohdannaisen kanssa. Kuvaavia esimerkkejä ovat alkalimetallisuolat, kuten natriumsuola tai kaliumsuola, maa-alkalimetallisuolat, kuten magnesiumsuola tai kalsiumsuola, ammoniumsuola, orgaanisten emästen kanssa muodostetut suolat, kuten trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, pyridiinisuola, pikoliinisuola, disykloheksyyliamiinisuola tai N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinisuola, ja aminohapposuolat, kuten lysiinisuola tai arginiinisuola. Tämä voi kyseessä olevan tapauksen mukaan olla hydraatti.

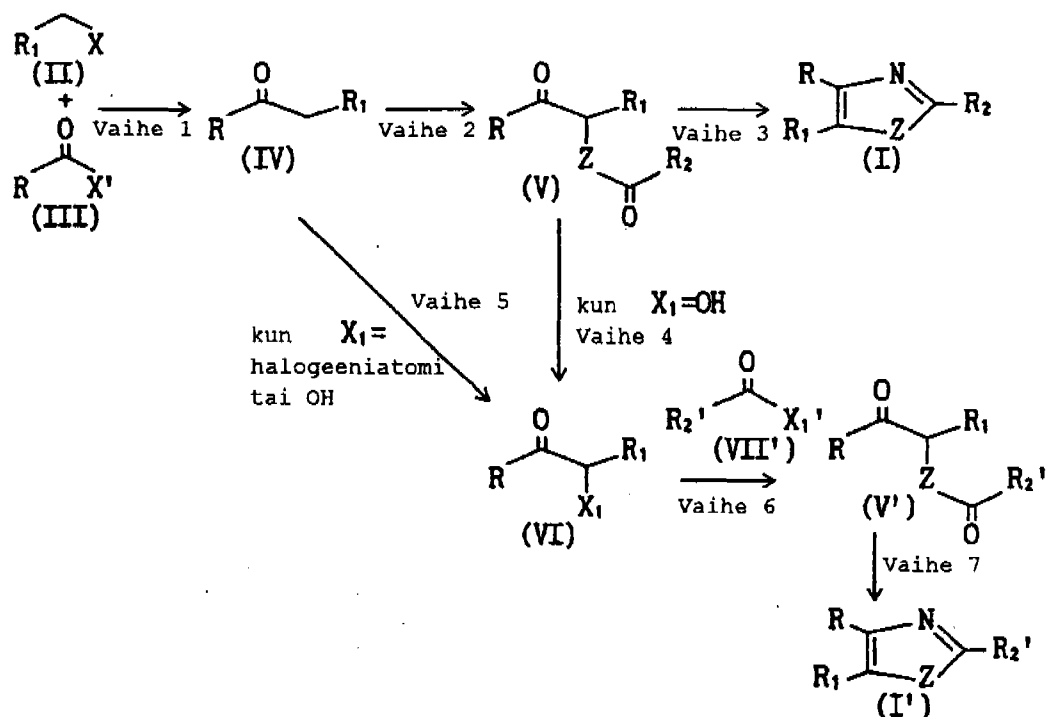
Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä on erityisen ylivoimaisesti selektiivinen inhiboiva vaikutus COX-2:een ja siitä odotetaan saatavan terapeuttinen lääkeaine, joka on käyttökelpoinen kuumeen alentamiseen, kivun lievittämiseen ja tulehduksen lievittämiseen, ja jolla ei esiinny sivuvaikutuksia, kuten ruoansulatuskanavan häiriöitä.

Kun tämän keksinnön mukaista kaavan (I) mukaista yhdistettä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa käytetään farmaseuttisena valmisteena, niin se yhdistetään tavallisesti farmakologisesti hyväksyttäviin kantaja-aineisiin, lisäaineisiin, laimentimiin, täyteaineisiin, hajoamista edistäviin aineisiin, stabilointiaineisiin, säilyteaineisiin, puskureihin, emulgointiaineisiin, hyväntuoksuisiin aineisiin, väriaineisiin, makeutteisiin, sakeutteisiin, aromiaineisiin, solubilisointiaineisiin ja muihin sinänsä tunnettuihin lisäaineisiin, kuten veteen, kasviöljyyn, alkoholiin, kuten etanoliin tai bentsyylialkoholiin, polyetyleeniglykoliin,

glyserolitriasetaattiin, gelatiiniin, hiilihydraatteihin, kuten laktoosiin tai tärkkelykseen, magnesiumstearaattiin, talkkiin, lanoliiniin ja vaseliiniin, ja formuloidaan tavanomaisin menetelmin tableteiksi, pillereiksi, pulvereiksi, rakeiksi, peräpuikoiksi, injektionesteiksi, silmätipoiksi, vesiksi, kapseleiksi, trokeiksi, aerosoleiksi, eliksiireiksi, suspensioiksi, emulsioiksi, lääkesiirapeiksi ja muiksi näitä vastaaviksi lääkeumuodoiksi, joita voidaan antaa oraalisesti tai parenteraalisesti.

Vaikka annos vaihteleeekin sairauden tyyppin ja vakavuuden mukaan, niin annettava yhdiste, annostelutie ja potilaiden ikä, sukupuoli, ruumiinpaino ja muut vastaavat tekijät, niin yhdistettä (I) annetaan aikuiselle tavallisesti 0,1 mg - 1 000 mg, erityisesti 1 mg - 300 mg, päivässä.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavilla menetelmillä. On tarpeetonta mainita, että menetelmä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi ei rajoitu näihin menetelmiin.



jossa R_2' on alempialkyyli tai halogenoitu alempialkyyli, jossa R_2' voi olla samanlainen tai erilainen kuin R_2 , X ja X' ovat samanlaiset tai erilaiset ja kumpikin on halogeeniatomi, kuten bromiatomi tai klooriatomi, X_1 on halogeeniatomi tai hydroksi, X_1' on halogeeniatomi tai hydroksi tai näiden alkalimetallijohdannainen, ja R , R_1 , R_2 ja Z ovat edellä olevan määritelmän mukaiset.

Vaihe 1

Yhdistettä (IV) voidaan syntetoida saattamalla yhdiste (II) reagoimaan yhdisteen (III) kanssa huoneenlämmössä metallin, kuten sinkin tai magnesiumin, läsnäollessa reagoimattomassa liuottimessa, kuten 1,2-dimetoksietaanissa, dioksaanissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa, bentseenissä tai tolueenissa. Tässä tapauksessa voidaan lisätä katalyyttia, kuten palladium(0)-kompleksia tai kupari(I)-kompleksia.

Vaihe 2

Yhdiste (V) voidaan syntetoida saattamalla yhdiste (IV) reagoimaan etikkahappoliuottimessa lyijytetra-asetatin läsnäollessa tai palautusjäähdyttämällä yhdistettä (IV) kuumentaan sitä kompleksin, kuten mangaaniasetaatin, läsnäollessa alempialkaanikarboksyylihapossa, kuten etikkahapossa tai propionihapossa, joka vastaa R_2COOH :ta, jossa R_2 on edellä olevan määritelmän mukainen, sekä bentsoehapossa ja liuottimessa, kuten bentseenissä, sen mukaan miten kulloinkin on tarpeellista menetellä.

Vaihe 3

Yhdiste (I) voidaan syntetoida palautusjäähdyttämällä yhdistettä (V) kuumentaan sitä seoksessa, joka sisältää ammoniumsuolaa (esimerkiksi alempialkaanikarboksyylihapon ammoniumsuolaa, kuten ammoniumasetattia tai ammoniumformiaattia), ja epäorgaanista ammoniumsuolaa, kuten ammoniumkarbonaattia, ja joka on valmistettu happameen liuottimeen, kuten alempialkaanikarboksyylihappoon (esimerkiksi muurahaishappoon,

etikkahappoon tai propionihappoon). Tässä reaktiossa voi silloin, kun R tai R_1 on aromaattinen heterosykli, muodostua isomeerejä, joissa 4-asemassa oleva R ja 5-asemassa oleva R_1 ovat vaihtaneet paikkaansa.

5

Yhdistettä (I) voidaan myös syntetoida käyttäen seuraavaa reaktiotietä.

Vaihe 4, jossa X_1 on hydroksi

10

Tämä vaihe, vaihe 6 ja vaihe 7, ovat edullisia silloin kun R_2 (esimerkiksi metyyli) muunnetaan joksikin muuksi R_2 :ksi (esimerkiksi R_2' :ksi, kuten etyyliksi). X_1 :n ollessa hydroksi voidaan yhdistettä (VI) syntetoida saattamalla yhdiste (V) reagoimaan emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, litiumhydroksidin, natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin, läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa tai dioksaanissa, vedessä tai näistä valmistetussa yhdistetyssä liuottimessa, olosuhteissa, jotka ulottuvat seoksen jäädyttämisestä seoksen kuumentamiseen. Yhdistettä (VI) voidaan

15

20

Vaihe 5, jossa X_1 on halogeeniatomi tai hydroksi

Yhdistettä (VI) voidaan syntetoida saattamalla yhdiste (IV) reagoimaan halogenointireagenssin, kuten bromin, kloorin tai N-bromisukkinimidin, läsnäollessa reagoimattomassa liuottimessa, kuten etikkahapossa, 1,2-dimetoksietaanissa, dioksaanissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa, bentseenissä tai tolueenissa, sellaisen yhdisteen (VI) aikaansaamiseksi, jossa X_1 on halogeeniatomi. Yhdistettä (VI), jossa X_1 on hydroksi, voidaan syntetoida hapettamalla yhdistettä (IV) hapettimella, kuten bentseenijodiasetaatilla, tai käsittelemällä edellä aikaansaatua halogenoitua yhdistettä (VI) vedellä reagoimattomassa liuottimessa, kuten asetonissa, 1,2-dimetoksietaanissa, dioksaanissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, bentseenissä tai tolueenissa.

25

30

35

Vaihe 6

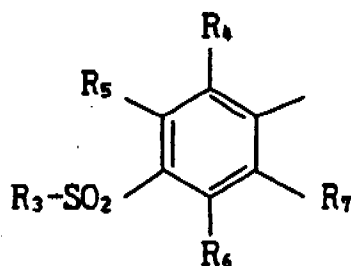
Yhdistettä (V') voidaan saada aikaan saattamalla yhdiste (VI) ja yhdiste (VII') reagoimaan tunnetun menetelmän mukaisesti. Tarkemmin sanottuna yhdiste (VI), jossa X_1 on hydroksi ja yhdiste (VII'), jossa X_1' on halogeeniatomi, tai yhdiste (VI) jossa X_1 on halogeeniatomi ja yhdiste (VII'), jossa X_1' on hydroksi, saatetaan reagoimaan pyridiinissä, tai emäksen, kuten trietyyliamiinin tai natriumhydroksidin, läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa tai etanolissa, olosuhteissa jotka ulottuvat seoksen jäädyttämisestä sen kuumentamiseen. Kun X_1 on halogeeniatomi, niin karboksyylihappoyhdisteen (VII') sijaan voidaan käyttää alkalimetallisuolaa, kuten natriumasettaattia. Tässä tapauksessa voidaan mahdollisesti lisätä emästä.

Vaihe 7

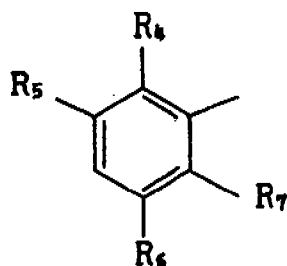
Yhdistettä (I') voidaan saada käsittelemällä yhdistettä (V') samalla tavoin kuin vaiheessa 3.

Kun halutaan saada aikaan yhdiste, jossa joko R tai R_1 on 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, niin yhdistettä voidaan valmistaa tunnetulla menetelmällä 3-fluori-4-metyylisulfonylifenyylin sisältävästä yhdisteestä, joka vastaa haluttua yhdistettä.

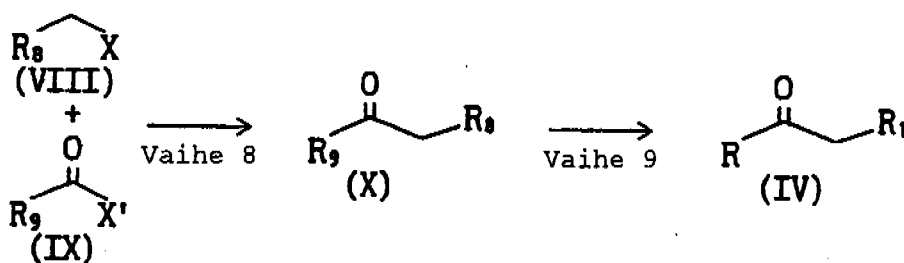
Sen sijaan, että yhdistettä (IV) valmistettaisiin käyttäen edellä mainitulla tavalla yhdistettä (II) tai (III), jotka sisältävät R:nä tai R_1 :nä ryhmän,



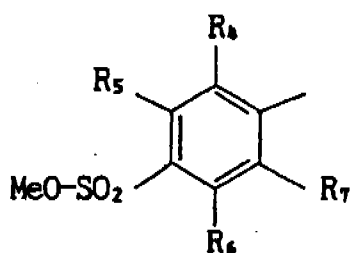
jossa R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 ovat edellä olevan määritelmän mukaiset, voidaan lähtöaineena käyttää yhdistettä (II') tai (III'), joka sisältää ryhmän



jossa R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 ovat edellä olevan määritelmän mukaiset, mistä saadaan yhdistettä (IV') vaiheen 10 mukaan, joka yhdiste muunnetaan sitten aminosulfonyyliksi tai metyyli-sulfonyyliksi vaiheen 15 mukaista menetelmää noudattaen, mistä saadaan yhdistettä (IV). Näitä lähtöaineita (II') ja (III') voidaan vaihtoehtoisesti käyttää lopullista yhdistettä (I) tai (I') vastaavan ei-sulfonyloidun oksatsolii-yhdisteen (XIII) aikaansaamiseksi noudattaen vaiheita 1 - 7, ja aikaansaatu yhdiste (XIII) voidaan sulfonyloida samalla tavoin kuin vaiheessa 15, mistä saadaan haluttua yhdistettä (I) tai (I'). Kun halutaan saada aikaan yhdistettä, jossa joko R tai R_1 on fenyyli, jossa substituenttina on alkyyliaminosulfonyyli tai aminosulfonyyli, niin yhdistettä (X), jossa joko R_8 tai R_9 on metoksisulfonyylifenyyli, käsitellään seuraavassa vaiheessa 8 ja seuraavassa vaiheessa 9 yhdisteen (IV) syntetöimiseksi.



jossa joko R_8 tai R_9 on metoksisulfonyylifenyyli, jolla on kaava



5 jossa R₄, R₅, R₆ ja R₇ ovat edellä olevan määritelmän mukaiset, ja näistä toinen on mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu heterosyklinen ryhmä tai mahdollisesti substituoitu aryyli, ja R, R₁, X ja X' ovat edellä olevan määritelmän mukaiset.

10 Vaihe 8

Yhdistettä (X) voidaan syntetoida samalla tavoin kuin vaiheessa 1 käyttäen yhdistettä (VIII) ja yhdistettä (IX).

Vaihe 9

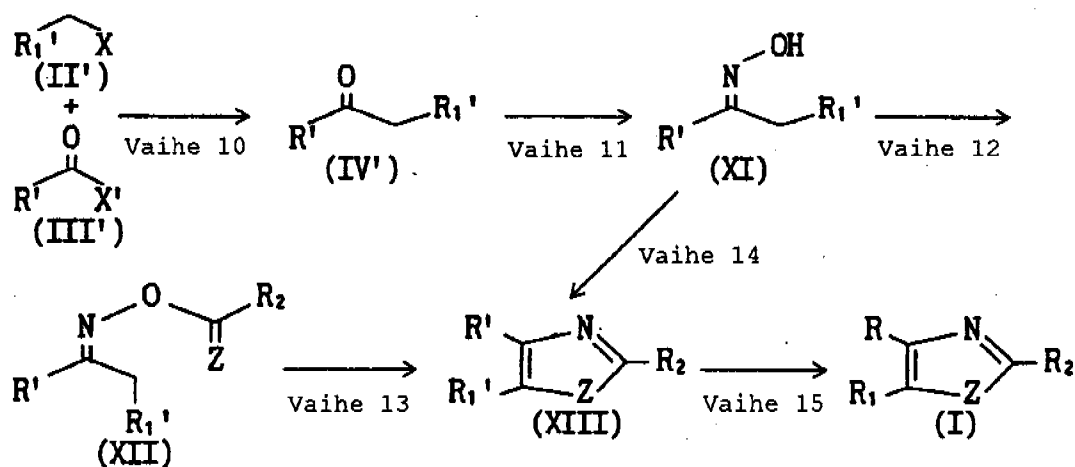
15 Kun vähintään toinen ryhmistä R ja R₁ on fenyyli, jonka 4-
 asemassa on aminosulfonyyli tai alkyylisulfonyyli, niin
 yhdistettä (IV) voidaan syntetoida kuumentamalla yhdistettä
 (X) pyridiinissä tai palautusjäähdyttämällä yhdistettä (X)
 kuumentuen sitä natriumjodidin, kaliumjodidin, litiumjodidin
 20 tai jonkin muun näitä vastaavan yhdisteen läsnäollessa or-
 gaanisessa liuottimessa, kuten asetonissa tai tetrahydro-
 furaanissa, minkä jälkeen saatu yhdiste saatetaan reagoimaan
 seosta kuumentuen tionyylikloridin tai oksalylikloridin
 kanssa. Tulokseksi saatu tuote aminoidaan tai alkyyliaminoi-
 25 daan tai alkyloidaan tunnetulla menetelmällä. Tarkemmin sa-
 nottuna aminointi tai alkylointi suoritetaan saattamalla
 tulokseksi saatu tuote reagoimaan vesipitoisen ammoniakin
 tai alkyyliamiinin läsnäollessa tai emäksen, kuten natrium-
 asetaatin tai ammoniumsuolan, kuten alkyylamiinihydroklori-
 30 din, läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetra-
 hydrofuraanissa, eetterissä, tolueenissa, bentseenissä,
 metyleenikloridissa tai dioksaanissa, olosuhteissa, jotka
 ulottuvat seoksen jäähdyttämisestä seoksen kuumentamiseen.

Alkylointi voidaan suorittaa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem. 56 (1991) 4974 - 4976.

5 Yhdistettä (I) voidaan myös syntetoida seuraavien vaiheista 10 vaiheeseen 15 ulottuvien vaiheiden mukaisella menetelmällä.

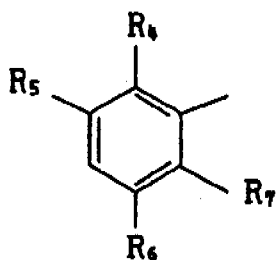
Tämä menetelmä tähtää sulfonyyliryhmän liittämiseen suori-
tuksen lopussa viimeisessä vaiheessa 15.

10



jossa joko R' tai R_1' on fenyyli, jolla on kaava

15



jossa R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 ovat edellä olevan määritelmän mukaiset, ja toinen näistä on ryhmä, joka vastaa toista ryhmistä R ja R_1 , ja joka on sykloalkyyli, joka voi olla substituoitu substituentilla, kuten alempialkyyllillä, heterosyklisellä ryhmällä, kuten tienyyllillä tai furyyllillä, joka voi olla substituoitu substituentilla, joka on alempialkyyli tai halogeeniatomi, tai aryyllillä, joka voi olla substituoitu substituentilla, kuten halogeeniatomilla, alempialkyyllillä

20

tai alempialkoksilla, ja R, R₁, X, X' ja Z ovat edellä olevan määritelmän mukaiset.

Vaihe 10

5 Yhdistettä (IV') voidaan syntetoida samalla tavoin kuin vaiheessa 1, jossa yhdiste (II') ja yhdiste (III') saatetaan reagoimaan huoneenlämmössä metallin, kuten sinkin tai magnesiumin, läsnäollessa reagoimattomassa liuottimessa, kuten 1,2-dimetoksietaanissa, dioksaanissa, eetterissä, tetra-

10 hydrofuraanissa, metyleenikloridissa, bentseenissä tai toluenissa. Tässä tapauksessa voidaan lisätä katalyyttia, kuten palladium(0)-kompleksia tai kupari(I)jodidi-kompleksia.

Vaihe 11

15 Yhdistettä (XI) voidaan syntetoida palautusjäähdyttämällä yhdistettä (IV') ja hydroksyyliamiinihydrokloridia seosta samalla kuumentuen emäksen, kuten natriumasetaatin, natriumhydroksidin tai kaliumkarbonaatin, läsnäollessa orgaanisessa

20 liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa tai tetrahydrofuraanissa, vedessä tai näistä yhdistetyssä liuottimessa.

Vaihe 12

25 Yhdistettä (XII) voidaan syntetoida saattamalla yhdiste (XI) reagoimaan asylointireagenssin, kuten etikkahappoanhydridin tai asetyylikloridin, läsnäollessa pyridiinissä, tai emäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa tai kloroformissa, olosuhteissa, jotka ulottuvat reaktioseoksen jäähdyttämistä sen kuumentamiseen.

30

Vaihe 13

Yhdistettä (XIII) voidaan syntetoida palautusjäähdyttämällä kuumentuen yhdistettä (XII) happamassa liuottimessa, kuten muurahaishapossa tai etikkahapossa. Tässä tapauksessa seokseen voidaan lisätä dehydroivaa ainetta, kuten magnesiumsulfaattia tai natriumsulfaattia.

35

Vaihe 14

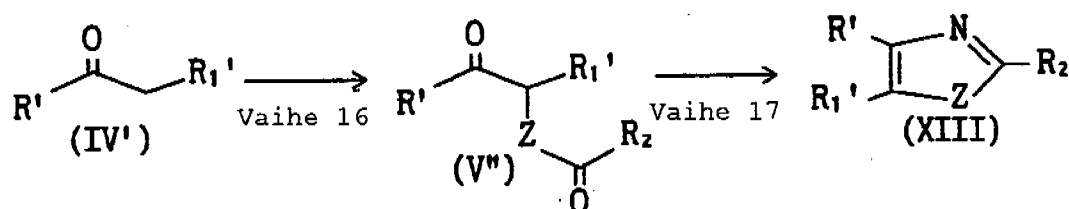
Tämä vaihe on tarkoitettu yhdisteen (XIII) syntetöimiseksi yhdisteestä (XI) yhdessä vaiheessa ja yhdistettä (XIII) voidaan syntetöida yhdisteestä (XI) ja karboksyylihapokloridista, kuten asetyylikloridista, menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Indian J. Chem. 20B (1981) 322 - 323. Kun R_2 on metyyli, niin yhdistettä (XIII) voidaan syntetöida saattamalla yhdiste (XI) ja etikkahapponhydridi reagoimaan seosta samalla etikkahapossa kuumentuen.

Vaihe 15

Yhdistettä (I) voidaan syntetöida saattamalla yhdiste (XIII) reagoimaan kloorisulfonylointireagenssin, kuten kloorisulfonihapon, läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten kloroformissa tai metyleenikloridissa, tai ilman liuotinta, ja aminoimalla, alkyyliminoimalla tai alkyloimalla tulokseksi saatua tuotetta tunnetulla menetelmällä. Vaiheessa 15 suoritettava aminointi ja alkyyliminointi sisältää erityisesti sen, että lähtöaineet saatetaan reagoimaan vesipitoisen ammoniakkin, alkyyliminiin tai emäksen, kuten natriumasetaatin tai ammoniumsuolan, kuten alkyyliminihydrokloridin, läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, eetterissä, tolueenissa, bentseenissä, metyleenikloridissa tai dioksaanissa olosuhteissa, jotka ulottuvat reaktioseoksen jäädyttämisestä sen kuumentamiseen. Synteisiin voidaan alkyylisulfonoitaessa käyttää julkaisussa J. Org. Chem. 56 (1991) 4974 - 4976 kuvattua menetelmää.

Edellä olevassa selityksessä on viimeisessä vaiheessa 15 tarkasteltu kuvaavana esimerkkinä alkyylisulfonointia tai aminosulfonointia. On mahdollista käyttää yhdistettä (II) ja yhdistettä (III) lähtöaineiden (II') ja (III') sijaan, mistä saadaan yhdistettä (IV), minkä jälkeen suoritetaan vaiheet vaiheesta 11 vaiheeseen 14, mistä saadaan oksatsolihdistettä (I). Tässä tapauksessa ei vaihe 15 ole välttämätön.

Vaiheessa 15 käytettyä yhdistettä (XIII) voidaan myös syntetoida käyttäen seuraavaksi esitettyä reaktiotietä.



5

jossa R' , R_1' , R_2 ja Z ovat edellä olevan määritelmän mukaiset.

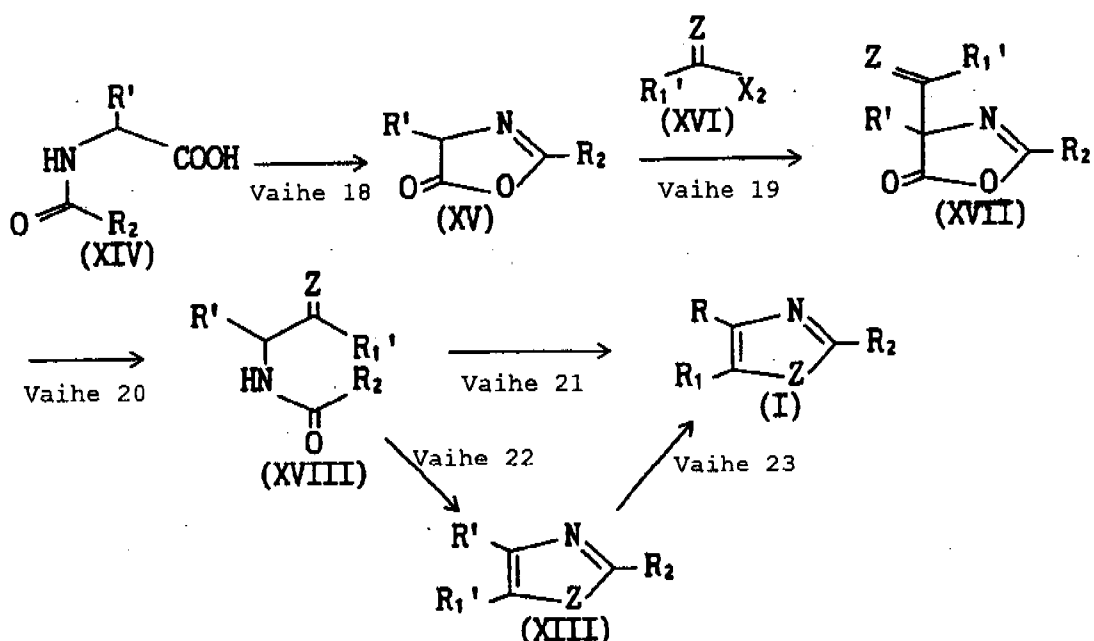
Vaihe 16

10 Yhdistettä (V'') voidaan syntetoida samalla tavoin kuin vaiheessa 2, jossa yhdiste (IV') saatetaan reagoimaan lyijytetra-asetatin läsnäollessa etikkahappoliuottimessa, tai kuumentamalla yhdistettä (IV') mangaaniasetaattikompleksin, joka on valmistettu alempialkaanikarboksyylihappoon, kuten
 15 etikkahappoon tai propionihappoon, joka vastaa R_2COOH :ta, jossa R_2 on edellä olevan määritelmän mukainen, sekä bentsoehapon läsnäollessa ja liuottimessa, kuten bentseenissä, sen mukaan millainen menettely kulloinkin on tarpeellista.

Vaihe 17

20 Yhdistettä (XIII) voidaan syntetoida samalla tavoin kuin vaiheessa 3, jossa yhdistettä (V'') palautusjäähdytetään seosta samalla kuumentaen ammoniumsuolan, kuten alempialkaanikarboksyylihapon ammoniumsuolan (esimerkiksi ammoniumasetatin ja ammoniumformiaatin) ja epäorgaanisen ammoniumyhdisteen (esimerkiksi ammoniumkarbonaatin) läsnäollessa
 25 alempialkaanikarboksyylihaposta, kuten muurahaishaposta, etikkahaposta tai propionihaposta, koostuvassa happamassa liuottimessa. Silloin kun R' tai R_1' on aromaattinen heterosykli, niin tässä reaktiossa voi muodostua isomeerejä, joissa
 30 4-asemassa oleva R' ja 5-asemassa oleva R_1' ovat vaihtaneet paikkaansa.

Yhdistettä (I) voidaan myös syntetoida seuraavissa vaiheissa 18 - 21 esitetyllä menetelmällä.



5

jossa X_2 on halogeeniatomi ja R , R_1 , R' , R_1' , R_2 ja Z ovat edellä esitetyn määritelmän mukaiset.

Vaihe 18

- 10 Yhdistettä (XV) voidaan syntetoida saattamalla yhdiste (XIV) reagoimaan kloorikarbonaatin, kuten etyylikloorikarbonaatin, kanssa reagoimattomassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, tolueenissa tai etyyliasetaatissa, emäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa, tai kuumentamalla yhdistettä (XIV) etikkahappoanhydridissä.
- 15

Vaihe 19

- 20 Yhdistettä (XVII) voidaan syntetoida saattamalla yhdiste (XV) reagoimaan yhdisteen (XVI) tai yhdistettä (XVI) vastaavan happoanhydridin, kanssa reagoimattomassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä, etyyliasetaatissa tai tolueenissa, magnesiumsuolan, kuten magnesiumkloridin, sekä emäksen, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin tai kaliumkarbonaatin, läsnäollessa. Yhdistettä (XVII) voi-

daan myös syntetoida menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Chem. Ber. 102 (1969) 883 - 898.

Vaihe 20

- 5 Yhdistettä (XVIII) voidaan syntetoida käsittelemällä yhdistettä (XVII) hapolla, kuten 1 N - 4 N kloorivetyhapolla, kiinteällä oksaalihapolla tai laimealla rikkihapolla, reagoimattomassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, metyleenikloridissa tai tolueenissa, tai kuumentamalla yhdistettä (XVII) pyridiinin ja etikkahapon läsnäollessa.
- 10

Vaihe 21

- 15 Yhdistettä (I) saadaan saattamalla yhdiste (XVIII) reagoimaan kloorisulfonyloitireagenssin, kuten kloorisulfonihapon, kanssa orgaanisessa liuottimessa, kuten kloroformissa tai metyleenikloridissa, tai käyttämättä liuotinta. Aikaansaatu tuote saatetaan sitten reagoimaan vesipitoisen ammoniakkin tai alkyyliamiinin kanssa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, eetterissä, tolueenissa, metyleenikloridissa tai dioksaanissa, tai tämä saatetaan reagoimaan ammoniumsuolan, kuten alkyyliamiinihydrokloridin, kanssa emäksen, kuten natriumasetaatin, pyridiinin tai natriumhydroksidin, läsnäollessa.
- 20

25

Yhdistettä (I) voidaan myös syntetoida yhdisteestä (XVIII) seuraavien vaiheiden 22 ja 23 avulla.

Vaihe 22

- 30 Yhdistettä (XIII) voidaan syntetoida saattamalla yhdiste (XVIII) reagoimaan epäorgaanisen hapon, kuten väkevän rikkihapon tai polyfosforihapon, kanssa etikkahappoanhydridissa, tai käyttämättä liuotinta, olosuhteissa, joissa lämpötila ulottuu huoneenlämmöstä reaktioseoksen kuumentamiseen.

35

Vaihe 23

Yhdistettä (I) voidaan syntetoida saattamalla yhdiste (XIII) reagoimaan samalla tavoin kuin edellä mainitussa vaiheessa 15.

5

Edellä olevassa vaiheessa 22 ja vaiheessa 23 on tarkasteltu kuvaavana esimerkkinä alkyylisulfonylointia tai viimeisessä vaiheessa 23 aminosulfonylointia. On mahdollista saattaa yhdiste, jossa R':n ja R₁':n tilalla on R ja R₁, reagoimaan vaiheiden 18 - 20 mukaisesti, minikä jälkeen suoritetaan vaihe 22, mistä saadaan oksatsolihdistettä (I). Tässä tapauksessa ei vaihe 23 ole tarpeellinen.

10

Näin aikaansaatu yhdiste (I) voidaan eristää ja puhdistaa tunnetulla erotus- ja puhdistusmenetelmällä, kuten väkevöimällä, väkevöimällä alipaineessa, uuttamalla liuottimella, saostamalla kiteinä, uudelleenkiteytyksellä tai kromatografialla.

15

Tätä keksintöä kuvataan seuraavaksi yksityiskohtaisemmin sitä kuvaavilla esimerkeillä ja kokeellisilla esimerkeillä, joihin tämä keksintö ei rajoitu.

20

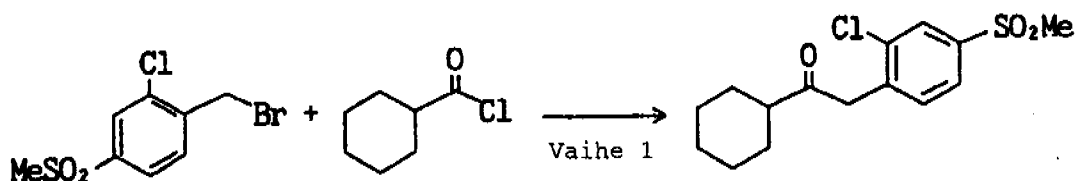
Esimerkki 1

25

5-(2-kloori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsolin (kaava (I')); R = sykloheksyyli, R₁ = 2-kloori-4-metyyli-sulfonyylifenyyli, R₂' = metyyli, Z = happiatomi) synteesi

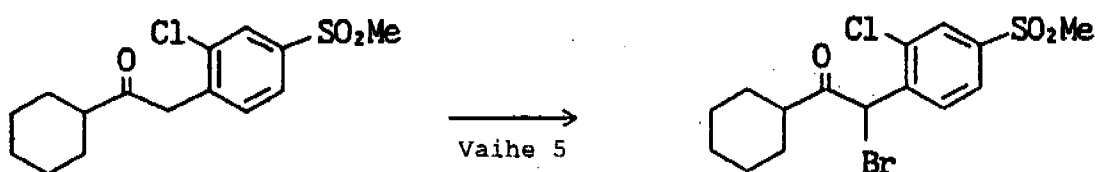
30

Vaihe 1) 2-kloori-4-metyylisulfonyylibentsyyli-sykloheksyyli-ketoni (kaava (IV); R = sykloheksyyli, R₁ = 2-kloori-4-metyylisulfonyylifenyyli)



Liuokseen, joka sisälsi tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia (1,29 g) ja sinkkijauhetta (2,19 g) 1,2-dimetoksietaanissa (10 ml), lisättiin huoneenlämmössä typpi-atmosfäärissä liuosta, joka sisälsi sykloheksaanikarbonyylikloridia (3,60 g) 1,2-dimetoksietaanissa (10 ml). Seokseen lisättiin vähitellen pisaroittain sitä samalla huoneenlämmössä sekoittaen liuos, joka sisälsi 2-kloori-4-metyylisulfonyylibent-syylibromidia (9,40 g) 1,2-dimetoksietaanissa (20 ml). Seosta sekoitettiin vielä huoneenlämmössä 3 tuntia. Liukenematon materiaali poistettiin suodattamalla ja suodos konsentroidtiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin sitten etyyliasettaattia (200 ml) ja seos pestiin 1 N kloorivetyhapolla ja tämän jälkeen kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä suolavedellä, ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin ja seokseen lisättiin etyyliasettaattia ja di-isopropyylieetteriä. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, mistä saatiin 3,47 g otsikon mukaista yhdistettä valkeana kiinteänä aineena.

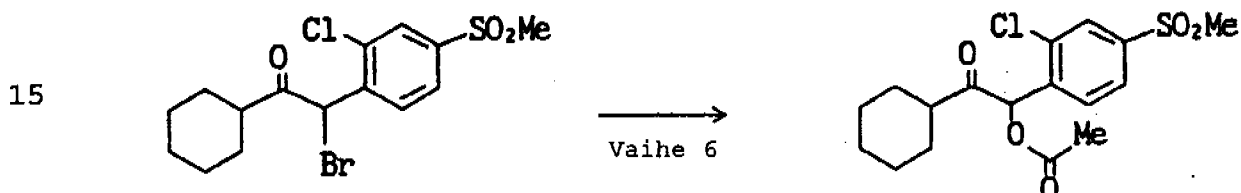
Vaihe 5) 2-bromi-2-(2-kloori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-1-sykloheksyyli-1-etanoni (kaava (VI); R = sykloheksyyli, R₁ = 2-kloori-4-metyylisulfonyyli-fenyyli, X₁ = bromiatomi)



Liuokseen, joka sisälsi edellä olevassa vaiheessa 1) saatua yhdistettä (3,40 g) bentseenissä (20 ml), lisättiin pisaroittain seosta samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen

liuos, joka sisälsi bromia (1,73 g) bentseenissä (20 ml), ja seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämä liuos yhdistettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin 4,20 g otsikon mukaista yhdistettä.

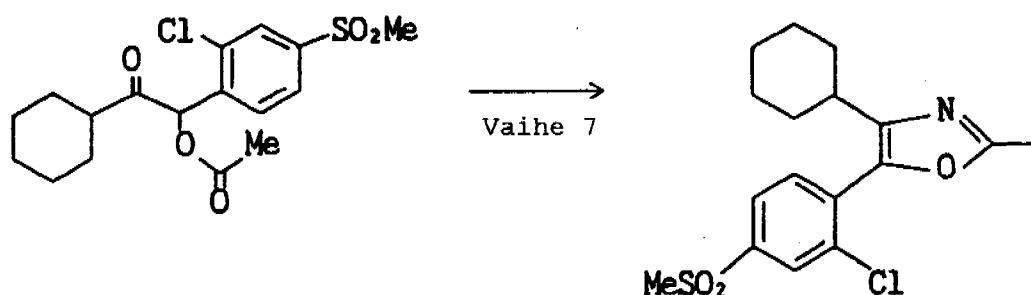
10 Vaihe 6) 1-(2-kloori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-sykloheksyyli-2-oksoetyyliasetaat (kaava (V')); R = sykloheksyyli, R₁ = 2-kloori-4-metyylisulfonyylifenyyli, R₂' = metyyli, Z = happiatomi)



Natriumasetaatia (1,06 g) ja etanolia (40 ml) lisättiin edellä olevassa vaiheessa 5) saatuun yhdisteeseen (4,20 g). Seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen sitä 4 tuntia ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaatia. Seos pestiin vedellä ja kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin, mistä saatiin 3,85 g otsikon mukaisen yhdisteen raakatuotetta.

25 Vaihe 7) 5-(2-kloori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli (kaava (I')); R = sykloheksyyli, R₁ = 2-kloori-4-metyylisulfonyylifenyyli, R₂' = metyyli, Z = happiatomi)

30

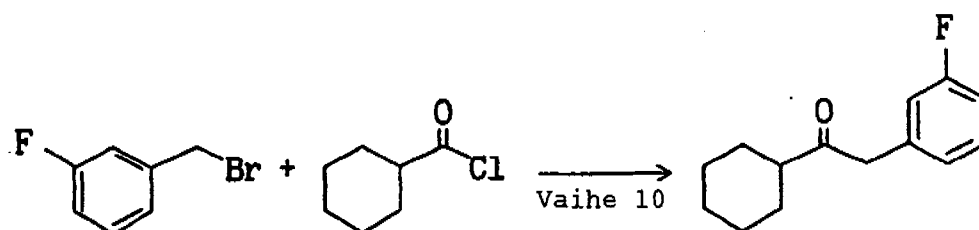


5 Liuosta, joka sisälsi edellä olevassa vaiheessa 6) saatua
 yhdistettä (3,85 g) ja ammoniumasetaattia (2,08 g) etikka-
 hapossa (40 ml), palautusjäähdytettiin kuumentaen 5 tuntia.
 Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja jäännökseen lisättiin
 etyyliasetaattia. Seos pestiin vedellä, kylläisellä vesi-
 pitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä
 10 suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin pääl-
 lä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin 1,95 g
 otsikon mukaista yhdistettä (saanto 53 %).

Esimerkki 2

15 5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-
metyylioksatsolin (kaava (I); R = sykloheksyyli, R₁ = 4-
aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happi-
atomi) synteesi

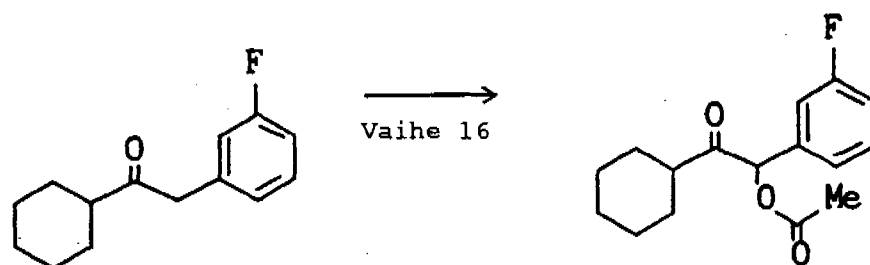
20 Vaihe 10) Sykloheksyyli-3-fluoribentsyyliketoni (kaava
(IV'); R' = sykloheksyyli, R₁' = 3-fluorifenyyli)



25 Liuokseen, joka sisälsi tetrakis(trifenyylifosfiini)palla-
 diumia (2,00 g) ja sinkkijauhetta (17,98 g) 1,2-dimetoksi-
 etaanissa (50 ml), lisättiin huoneenlämmössä typpi-atmosfää-
 rissä liuos, joka sisälsi sykloheksaanikarbonyylikloridia
 (20,00 g) 1,2-dimetoksietaanissa (50 ml). Seokseen lisättiin

vähitellen pisaroittain sitä samalla sekoittaen ja jäissä
 jäähdyttäen liuos, joka sisälsi 3-fluoribentsyylibromidia
 (26,00 g) 1,2-dimetoksietaanissa (100 ml). Seosta sekoitet-
 tiin sitä jäissä jäähdyttäen 30 minuutin ajan ja huoneen-
 lämmössä 2 tunnin ajan. Liukenematon materiaali poistettiin
 suodattamalla ja suodos konsentroitiin alipaineessa. Jään-
 nökseen lisättiin sitten etyyliasetaatia (200 ml) ja seos
 pestiin 1 N kloorivetyhapolla ja tämän jälkeen kylläisellä
 vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläi-
 sellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin
 päällä. Liuotin haihdutettiin, mistä saatiin 29,20 g öljy-
 mäistä raakatuotetta.

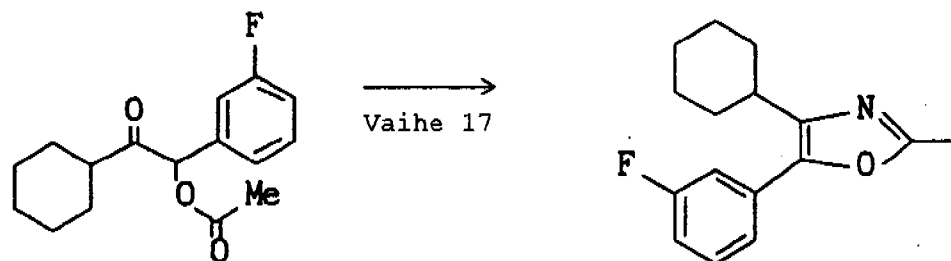
Vaihe 16) 2-sykloheksyyli-1-(3-fluorifenyyli)-2-oksoetyyli-
 asetaatti (kaava (V'')); R' = sykloheksyyli, R₁' = 3-fluori-
 fenyyli, R₂' = metyyli, Z = happiatomi)



Lyijytetra-asetaatia (75,00 g) lisättiin liuokseen, joka
 sisälsi edellä olevassa vaiheessa 10) saatua yhdistettä
 (29,20 g) etikkahapossa (300 ml). Seosta palautusjäähdytet-
 tiin sitä samalla kuumentaen 1,5 tunnin ajan ja liuotin
 haihdutettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyli-
 asetaatia. Seos pestiin vedellä, kylläisellä vesipitoisella
 natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä suolavedel-
 lä, ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuo-
 tin haihdutettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin
 kromatografisesti silikageelikolonissa (kehitysluotin;
 heksaani : etyyliasetaatia = 9 : 1), mistä saatiin 18,30 g
 otsikon mukaista yhdistettä öljynä (saanto 50 %).

Vaihe 17) 4-sykloheksyyli-5-(3-fluorifenyyli)-2-metyyli-oksatsoli (kaava (XIII); $R' =$ sykloheksyyli, $R_1' =$ 3-fluorifenyyli, $R_2 =$ metyyli, $Z =$ happiatomi)

5



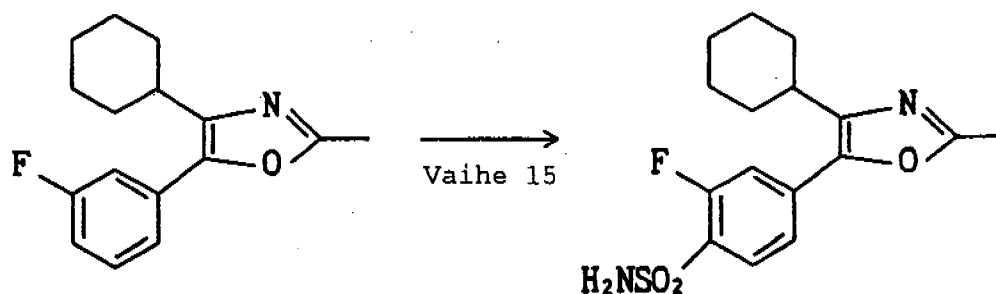
10

Liuosta, joka sisälsi edellä olevassa vaiheessa 16) saatua yhdistettä (18,00 g) ja ammoniumasetaattia (15,00 g) etikahapossa (100 ml), palautusjäähdytettiin sitä samalla kuumentaen 5 tunnin ajan ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia. Seos pestiin vedellä, kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin 17,20 g öljymäistä raakatuotetta.

15

Vaihe 15) 5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli (kaava (I); $R =$ sykloheksyyli, $R_1 =$ 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, $R_2 =$ metyyli, $Z =$ happiatomi)

20



25

Liuokseen, joka sisälsi edellä olevassa vaiheessa 17) saatua yhdistettä (17,00 g) kloroformissa (80 ml), lisättiin pisarottain kloorisulfonihappoa (27 ml) seosta samalla sekoittaen ja sitä jäissä jäähdyttäen ja seosta kuumennettiin 100 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen-

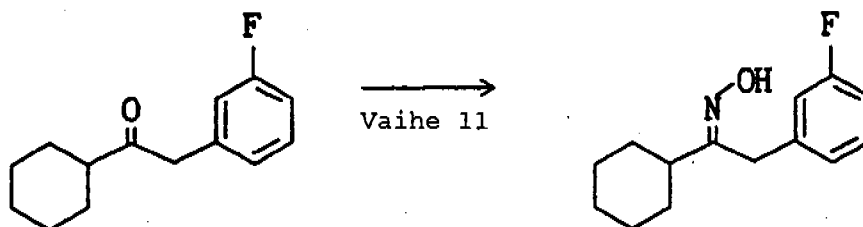
lämpöön ja se yhdistettiin pisaroittain jääveteen (300 ml) seosta samalla sekoittaen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa,
5 mistä saatiin 20,31 g raakatuotetta.

Liuokseen, joka sisälsi saatua yhdistettä (10,00 g) tetrahydrofuraanissa (40 ml), lisättiin huoneenlämmössä seosta samalla sekoittaen vesipitoista ammoniakkia (28 %) ja seosta
10 sekoitettiin huoneenlämmössä yhden tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja jäännökseen lisättiin etyyliasetaatia. Seos pestiin vedellä ja kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin ja jäännös erotettiin ja puhdistettiin kroma-
15 tografisesti silikageelikolonissa (kehitysliuotin; dikloorimetaani : etyyliasetatti = 6 : 1), mistä saatiin 5,74 g otsikon mukaista yhdistettä (saanto 61 %).

Esimerkki 2'

20 Esimerkin 2 mukaista yhdistettä (kaava (I); R = sykloheksyyli, R₁ = 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi) syntetoiitiin vielä yhden synteessimenetelmän mukaisesti

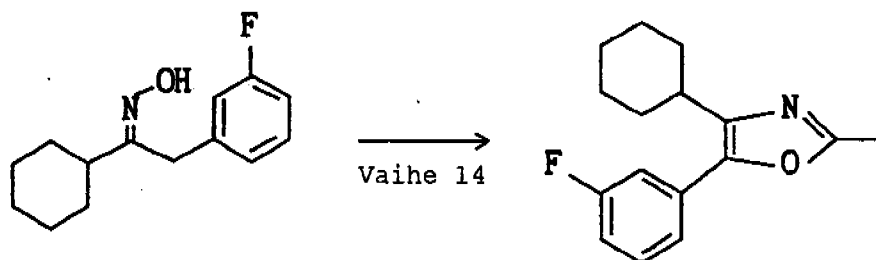
25 Vaihe 11) Sykloheksyyli-3-fluoribentsyyliketonioksiimi (kaava (XI); R' = sykloheksyyli, R₁' = 3-fluorifenyyli)



30 Liuokseen, joka sisälsi yhdistettä (353 g), joka oli saatu edellä olevan esimerkin 2 vaiheen 10) suhteen samanlaisella menetelmällä, etanolissa (1300 ml), lisättiin hydroksyyliamiinihydrokloridia (123 g) ja natriumasetaatia (158 g). Seosta palautusjäähdytettiin sitä samalla kuumentuen 2 tun-

nin ajan ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia. Seos pestiin vedellä, kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kyläisellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja raakatuote kiteytettiin uudelleen n-heptaanista, mistä saatiin 160 g otsikon mukaista yhdistettä (saanto 42 %).

Vaihe 14) 4-sykloheksyyli-5-(3-fluorifenyyli)-2-metyylioksa-
atsoli (kaava (XIII); R' = sykloheksyyli, R₁' = 3-fluori-
fenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi)



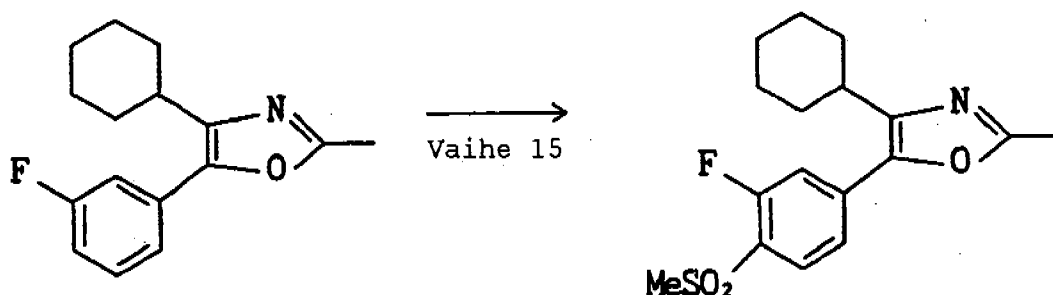
Etikkahappoanhydridiä (95 ml) lisättiin pisaroittain huoneenlämmössä seosta samalla sekoittaen liuokseen, joka sisälsi edellä olevassa vaiheessa 11) saatua yhdistettä (158 g) etikkahapossa (900 ml), ja seosta palautusjäähdytettiin sitä samalla kuumentaen 7 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja jäännökseen lisättiin n-heptaania. Seos pestiin vedellä, kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella, kylläisellä suolavedellä ja asetonitriilillä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin 119 g otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

Saatu yhdiste (119 g) saatettiin sitten reagoimaan menetellen samalla tavoin kuin edellä olevan esimerkin 2 vaiheessa 15), mistä saatiin esimerkin 2 mukaista yhdistettä (kaava (I); R = sykloheksyyli, R₁ = 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi).

Esimerkki 3

4-sykloheksyyli-5-(3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-
metyylioksatsolin (kaava (I); R = sykloheksyyli, R₁ = 3-
fluori-4-metyyli-sulfonyylifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happi-
atomi) synteesi

Vaihe 15) 4-sykloheksyyli-5-(3-fluori-4-metyylisulfonyyli-
fenyyli)-2-metyylioksatsolia (kaava (I); R = sykloheksyyli,
R₁ = 3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli, R₂ = metyyli, Z =
happiatomi)



Liuokseen, joka sisälsi edellä olevan esimerkin 2 vaiheessa
 17) saatua yhdistettä (17,00 g) kloroformissa (80 ml), li-
 sättiin pisaroittain seosta samalla sekoittaen ja sitä jäis-
 sä jäähdyttäen kloorisulfonihappoa (27 ml). Seosta kuumen-
 nettiin 100 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin hu-
 oneenlämpöön ja se lisättiin pisaroittain seosta samalla
 sekoittaen jääveteen (300 ml). Orgaaninen kerros erotettiin,
 pestiin kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän
 natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa,
 mistä saatiin 20,31 g raakatuotetta.

Saatuun yhdisteeseen (3,66 g) lisättiin vettä (25 ml). Seok-
 seen lisättiin huoneenlämmössä seosta samalla sekoittaen
 peräkkäin natriumsulfiittia (1,42 g) ja natriumvetykarbo-
 naattia (1,89 g). Seosta kuumennettiin 70 °C:ssa 2 tuntia.
 Seokseen lisättiin etanolia (25 ml) ja metyylijodidia
 (2,20 g) ja seosta kuumennettiin 100 °C:ssa 2 tuntia. Seos
 jäähdytettiin huoneenlämpöön ja se uutettiin etyyliasetaa-
 tilla. Uute pestiin kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin

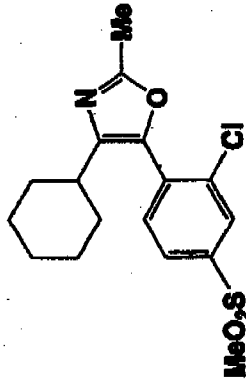
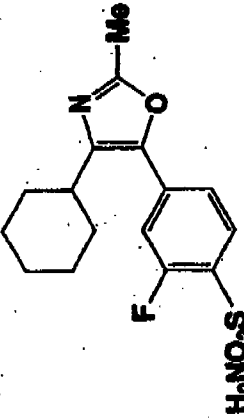
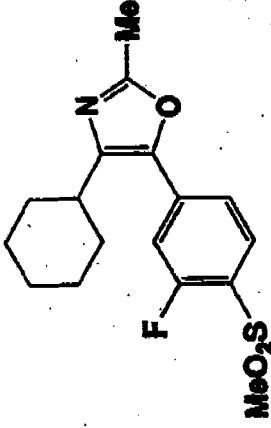
vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja jäännös erotettiin ja puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (kehitysliuotin; heksaani : etyyliasetaatti = 2 : 1), mistä saatiin 0,82 g otsikon mukaisista yhdistettä (saanto 24 %).

Esimerkit 4 - 6

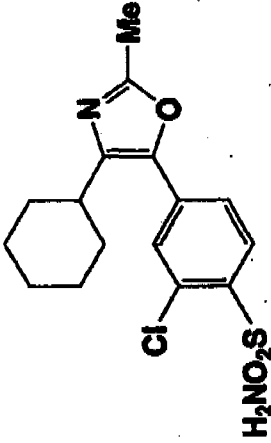
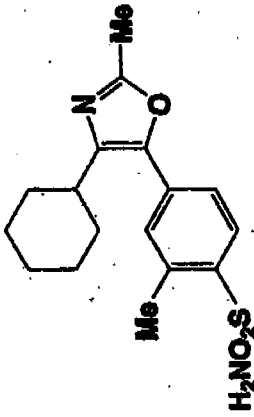
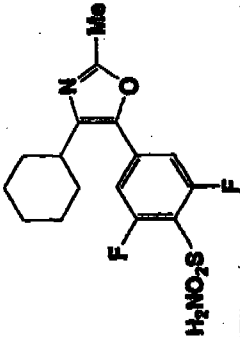
Esimerkkien 4 - 6 mukaisia yhdisteitä saatiin samalla tavoin kuin esimerkeissä 1 - 3 tai edempänä esitettävässä esimerkissä 7.

Esimerkkien 1 - 6 mukaisten yhdisteiden rakenteet ja ominaisuudet on esitetty seuraavissa taulukoissa. Me tarkoittaa näissä taulukoissa metyyliä.

Taulukko 1

Esi- merkki	Yhdiste	sp.	¹ H-NMR (Δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	Alkuaine- analyysi
1		119 ~ 121 °C valkeat kiteet	CDCl ₃ 300 MHz 1,1 - 1,2 (3 H, m) 1,6 - 1,8 (7 H, m) 2,48 (1 H, m) 2,51 (3 H, s) 3,12 (3 H, s) 7,55 (1 H, d, J = 8,1 Hz) 7,88 (1 H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz) 8,07 (1 H, d, J = 1,8 Hz)	laimenta- maton 2928 1578 1317 1155 1100 960	FAB+ 354 (MH ⁺)	
2		166 ~ 167 °C valkeat kiteet	CDCl ₃ 300 MHz 1,3 - 1,5 (3 H, m) 1,6 - 1,9 (7 H, m) 2,51 (3 H, s) 2,79 (1 H, t, J = 3,7, 11,3 Hz) 5,11 (2 H, s) 7,36 - 7,44 (2 H, m) 7,94 (1 H, t, J = 7,9 Hz)	laimenta- maton 3280 2929 1613 1343 1170	FAB+ 339 (MH ⁺)	Laskennal- linen tulos C 56,79 % H 5,66 % N 8,28 % Havaitu tulos C 56,41 % H 5,73 % N 8,19 %
3		111 ~ 112 °C valkeat kiteet	CDCl ₃ 300 MHz 1,3 - 1,5 (3 H, m) 1,6 - 1,8 (7 H, m) 2,52 (3 H, s) 2,80 (1 H, t, J = 4,0, 11,4 Hz) 3,25 (3 H, s) 7,40 (1 H, dd, J = 1,6, 11,2 Hz) 7,48 (1 H, dd, J = 1,6, 8,3 Hz) 7,99 (1 H, dd, J = 8,3, 8,4 Hz)	laimenta- maton 2929 1612 1320 1161 1144 769	FAB+ 338	Laskennal- linen tulos C 60,52 % H 5,97 % N 4,15 % Havaitu tulos 60,70 % H 6,10 % N 4,12 %

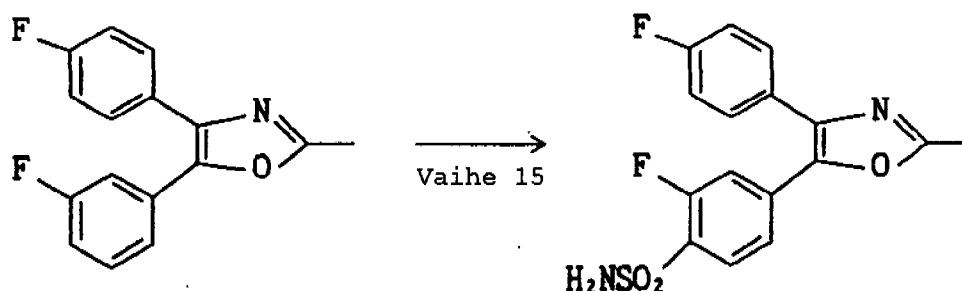
Taulukko 2

Esim.	Yhdiste	sp.	¹ H-NMR (Δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	Alkuaine-analyysi
4		200 ~ 201 °C valkeat kiteet	CDCl ₃ 300 MHz 1,28 - 1,44 (4 H, m) 1,62 - 1,92 (6 H, m) 2,51 (3 H, s) 2,72 - 2,83 (1 H, m) 5,18 (2 H, s) 7,53 (1 H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz) 7,69 (1 H, d, J = 1,6 Hz) 8,13 (1 H, d, J = 8,4 Hz)	KBr 3353 3255 2928 1606 1342 1166	FAB + 355 (MH ⁺)	Laskennal- linen tulokset C 54,16 % H 5,40 % N 7,89 % Havaittu tulokset C 54,11 % H 5,45 % N 7,78 %
5		183,2 ~ 184,2 °C valkeat kiteet	CDCl ₃ 300 MHz 1,3 - 1,5 (3 H, m) 1,7 - 1,9 (7 H, m) 2,50 (3 H, s) 2,73 (3 H, s) 2,80 (1 H, m) 4,92 (2 H, s) 7,43 - 7,49 (2 H, m) 8,05 (1 H, d, J = 8,3 Hz)	KBr 3294 2929 1609 1299 1170	FAB + 335 (MH ⁺)	Laskennal- linen tulokset C 61,05 % H 6,63 % N 8,38 % Havaittu tulokset C 61,24 % H 6,73 % N 8,43 %
6		amor- finen	CDCl ₃ 300 MHz 1,28 - 1,47 (3 H, m) 1,57 - 1,95 (7 H, m) 2,51 (3 H, s) 2,68 - 2,80 (1 H, m) 5,37 (2 H, brs) 7,18 (2 H, ddd, J = 9,9, 1,7, 1,4 Hz)	KBr 357 2931 1622 1422 1359 1175 1035	FAB + (MH ⁺)	

Esimerkki 7

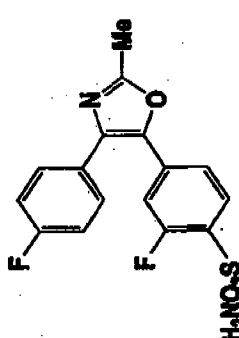
5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-(4-fluori-fenyyli)-2-metyylioksatsolin (kaava (I); R = 4-fluorifenyyli, R₁ = 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happi-atomi) synteesi

5



Liuosta, joka sisälsi edellä esitetyllä menetelmällä saatua
 10 5-(3-fluorifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-2-metyyli-oksatsolia
 (1,10 g) ja kloorisulfonihappoa (1,6 ml) kloroformissa
 (2 ml), kuumennettiin seosta samalla sekoittaen 90 °C:ssa
 2 tuntia. Reaktioseos yhdistettiin jääveteen ja se uutettiin
 kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläi-
 15 sellä suolavedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin
 päällä ja konsentroitiin, mistä saatiin 1,06 g 5-(4-kloori-
 sulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-2-metyyli-
 oksatsoliraakatuotetta. Liuokseen, joka sisälsi tätä raaka-
 tuotetta (1,06 g) tetrahydrofuraanissa (6 ml), lisättiin
 20 28-%:ista vesipitoista ammoniakkia (0,6 ml) ja seosta se-
 koitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Reaktioseos konsent-
 roitiin, siihen lisättiin etyyliasetaattia ja se pestiin ve-
 dellä ja kylläisellä suolavedellä. Etyyliasetaattiliuos kui-
 vattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroi-
 25 tiin, mistä saatiin 981 mg raakatuotetta. Tämä raakatuote
 kiteytettiin uudelleen etanolista, mistä saatiin 629 mg
 otsikon mukaista yhdistettä (saanto 44 %). Seuraavassa tau-
 lukossa on esitetty tämän yhdisteen rakenne ja ominaisuudet.

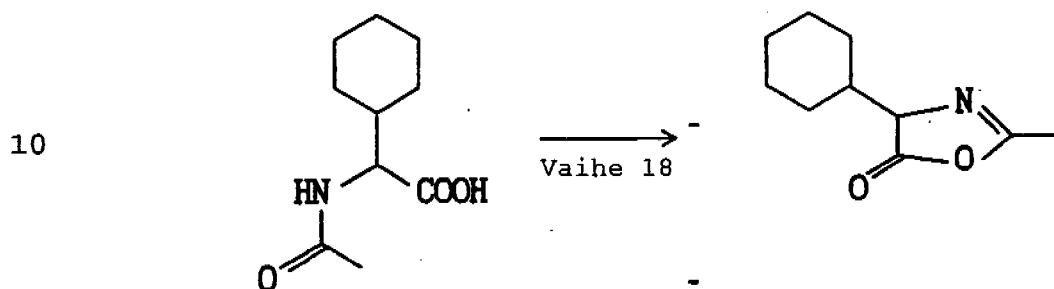
Taulukko 3

Esim.	Yhdiste	sp.	¹ H-NMR (Δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	Alkuaine-analyysi
7		208 °C valkeat kiteet	CDCl ₃ 300 MHz 2,58 (3 H, s) 5,07 (2 H, s) 7,14 (2 H, t, J = 2,2, 8,8 Hz) 7,36 (1 H, dd, J = 11,0 Hz) 7,47 (1 H, dd, J = 1,8, 7,7 Hz) 7,59 (2 H, ddd, J = 2,2, 5,5, 8,8 Hz) 7,88 (1 H, t, J = 7,7 Hz)	laimentamaton 3278 2359 1613 1562 1510 1342 1171	FAB+ 351 (M ⁺ + 1)	Laskennallinen tulokset C 54,74 % H 3,86 % N 7,66 % Havaittu tulokset C 54,40 % H 3,74 % N 7,59 %

Esimerkki 2''

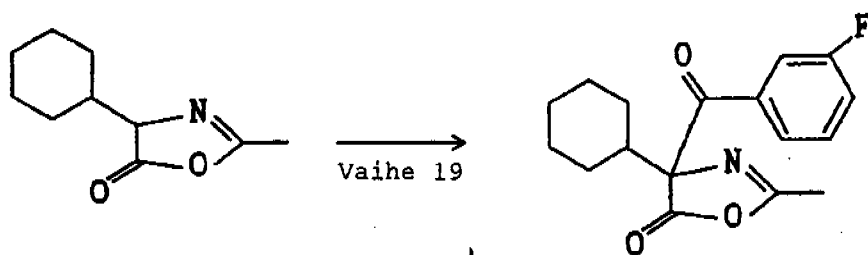
Esimerkin 2 mukaista yhdistettä (kaava (I); R = sykloheksyyli, R₁ = 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi) syntetöitiin vielä yhden synteesisimenetelmän mukaisesti.

Vaihe 18) 4-sykloheksyyli-2-metyyli-5-oksatsoloni (kaava (XV); R' = sykloheksyyli, R₂ = metyyli)



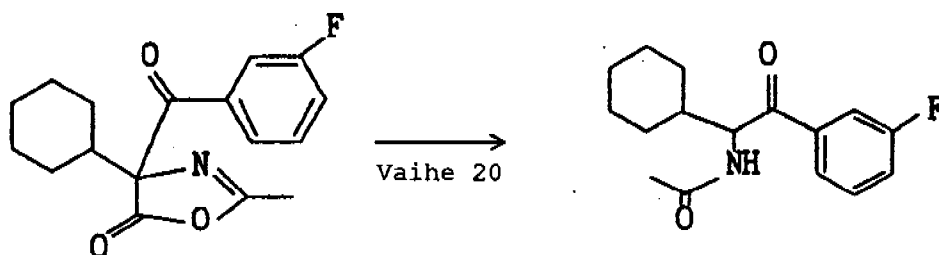
Trietyyliamiinia (8,39 ml) lisättiin suspensioon, joka sisälsi α -aminofenyylietikkahaposta tunnetulla menetelmällä [Collect. Czech. Chem. Commun. 31 (1996) 4563] saatua DL-N-asetyyli-2-sykloheksyyliiglysiiniä (10,00 g) etyyliasetaattissa (50 ml). Seokseen lisättiin pisaroittain ja sitä samalla jäissä jäähdyttäen etyylikloorikarbonaattia (5,28 ml). Seosta sekoitettiin sitä jäissä jäähdyttäen yhden tunnin ajan, siihen lisättiin etyyliasetaattia (150 ml) ja se pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä suolavedellä. Etyyliasetaattiliuos konsentroitiin alipaineessa, mistä saatiin 9,86 g otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

25 Vaihe 19) 4-sykloheksyyli-4-(3-fluoribentsooyli)-2-metyyli-5-oksatsoloni (kaava (XVII); R' = sykloheksyyli, R₁' = 3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi)



Liuos, joka sisälsi edellä olevassa vaiheessa 18) saatua
 yhdistettä (9,86 g) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin
 suspensioon, joka sisälsi magnesiumkloridia (3,56 g) tetra-
 hydrofuraanissa (20 ml). Seokseen lisättiin sitä samalla
 5 sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen trietyyliamiinia (9,49 ml)
 ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Seokseen lisättiin
 pisaroittain 3-fluoribentsoylikloridia (4,55 ml) ja seosta
 sekoitettiin sitä samalla jäissä jäähdyttäen yhden tunnin
 ajan. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin
 10 vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä.
 Liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin 11,69 g
 otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

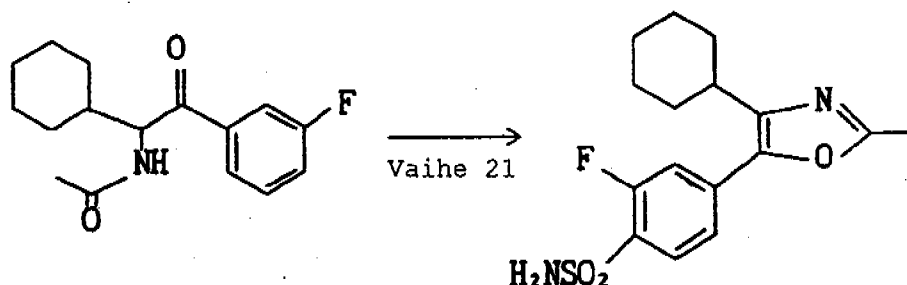
15 Vaihe 20) 2-N-asetyyliamino-2-sykloheksyyli-3'-fluoriaseto-
fenoni (kaava (XVIII); R' = sykloheksyyli, R₁' = 3-fluori-
fenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi)



20 Liuokseen, joka sisälsi edellä olevassa vaiheessa 19) saatua
 yhdistettä (527 mg) tetrahydrofuraanissa (3,5 ml), lisättiin
 1 N kloorivetyhappoa (0,35 ml). Seosta sekoitettiin huoneen-
 lämmössä yhden tunnin ajan, siihen lisättiin etyyliasetaat-
 tia ja se pestiin peräkkäin vedellä, kylläisellä vesi-
 25 pitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä
 suolavedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän
 natriumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutettiin alipainees-
 sa, mistä saatiin 404 mg otsikon mukaista yhdistettä kiin-
 teänä materiaalina (saanto 84 %). Kiinteä materiaali kitey-
 30 tettiin uudelleen n-heptaanista, mistä saatiin valkeita
 kiteitä, joiden sulamispiste oli 116 - 117 °C.

Vaihe 21) 5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli (kaava (I); R = sykloheksyyli, R₁ = 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi)

5



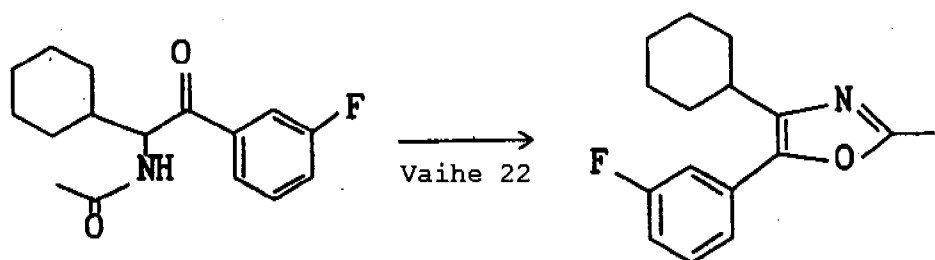
Kloorisulfonihappoa (0,34 ml) lisättiin seosta samalla sekoittaen ja sitä jäissä jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi edellä olevassa vaiheessa 20) saatua yhdistettä (200 mg) kloroformissa (2 ml), ja seosta palautusjäähdytettiin sitä samalla kuumentaan 5 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin kloroformilla ja se yhdistettiin jääveteen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin 181 mg raakatuotetta.

Liuokseen, joka sisälsi saatua yhdistettä (169 mg) tetrahydrofuraanissa (2 ml), lisättiin huoneenlämmössä seosta samalla sekoittaen 28-%:ista vesipitoista ammoniakkaa (0,1 ml) ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia ja seos pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä suolavedellä, minkä jälkeen se kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin ja jäännös erotettiin ja puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonissa (kehitysliuotin; dikloorimetaani : etyyliasettaatti = 6 : 1), mistä saatiin 126 mg otsikon mukaista yhdistettä (saanto 55 %).

Esimerkki 2''''

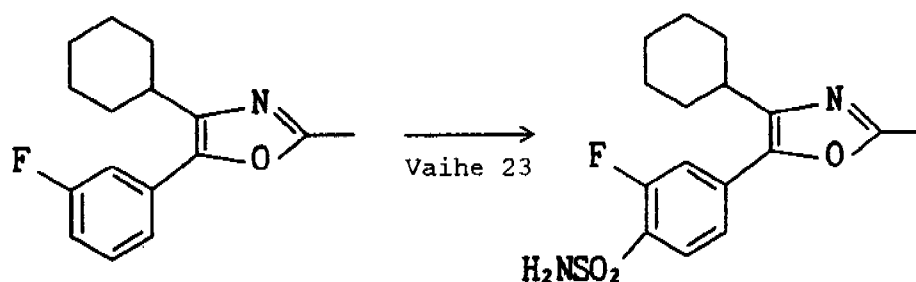
Esimerkin 2 mukaista yhdistettä (kaava (I); R = sykloheksyyli, R₁ = 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi) syntetöitiin vielä yhden synteesisimenetelmän mukaisesti.

Vaihe 22) 4-sykloheksyyli-5-(3-fluorifenyyli)-2-metyyli-oksatsoli (kaava (XIII); R' = sykloheksyyli, R₁' = 3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli)



Väkevää rikkihappoa (30 µl) lisättiin suspensioon, joka sisälsi edellä olevan esimerkin vaiheessa 20) saatua yhdistettä (141 mg) etikkahappoanhydridissä (2 ml), ja seosta sekoitettiin 100 °C:ssa 30 minuuttia. Reaktioseos konsentroidtiin alipaineessa, siihen lisättiin vesipitoista kaliumkarbonaattiliuosta ja se uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin 135 mg otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

Vaihe 23) 5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli (kaava (I); R = sykloheksyyli, R₁ = 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, R₂ = metyyli, Z = happiatomi)



Edellä olevassa vaiheessa 22) saatu yhdiste saatettiin rea-
goimaan samalla tavoin kuin edellä olevan esimerkin 2 vai-
heessa 15), mistä saatiin esimerkin 2 mukaista yhdistettä
(kaava (I); R = sykloheksyyli, R_1 = 4-aminosulfonyyli-3-
fluorifenyyli, R_2 = metyyli, Z = happiatomi).

Kokeellinen esimerkki 1 (inhiboiva vaikutus syklo-oksigenaa- siin)

Entsyymiaktiivisuus määritettiin sen prosenttiosuuden perus-
teella, missä määrin ^{14}C -arakidonihappo muuntui prostaglan-
diini- H_2 :ksi (PGH_2) ja tämän hajoamistuotteiksi. Toisin
sanoen tutkittava näyte ($20\ \mu\text{l}$), entsyymiliuos ($20\ \mu\text{l}$) ja
tislattua vettä ($10\ \mu\text{l}$) lisättiin $100\ \text{mM}$ Tris-HCl-puskuriin
($\text{pH}\ 8$, $140\ \mu\text{l}$), joka sisälsi hematiinia ($2\ \mu\text{M}$) ja trypto-
faania ($5\ \text{mM}$), ja seosta sekoitettiin huolellisesti, minkä
jälkeen seosta esi-inkuboitiin $24\ ^\circ\text{C}$:ssa 5 minuuttia. Tämän
jälkeen seokseen lisättiin ^{14}C -arakidonihappoliuosta ($10\ \mu\text{l}$)
ja seos saatettiin reagoimaan $24\ ^\circ\text{C}$:ssa, minkä jälkeen
reaktioseokseen lisättiin reaktion lopettamiseksi liuos
($40\ \mu\text{l}$), joka sisälsi etyylietterin, metanolin ja $1\ \text{M}$ sit-
ruunahapon seosta ($30/4/1$), joka oli jäädytetty jäissä
 $-20\ ^\circ\text{C}$:ssa. Reaktioseosta sentrifugoitiin 5 minuuttia nopeu-
della $3\ 000$ kierrosta minuutissa, mistä saatiin eetteri-
kerros, joka pipetoitiin ohutlevylle ja kehitettiin etyyli-
etterin, metanolin ja etikkahapon seoksella ($90/2/0,1$) sen
konvertoitumisasteen (A) määrittämiseksi, missä määrin
arakidonihappo oli muuntunut PGH_2 :ksi ja tämän hajoamis-
tuotteiksi. Määritettiin myös konvertoitumisaste (B) ilman
tutkittavaa näytettä, minkä perusteella seuraavasta kaavasta

laskettiin inhibitio-% ja se tutkittavan näytteen konsentraatio (IC_{50}), joka tarvittiin 50-%:iseen inhibointiin.

$$\text{Inhibitio (\%)} = (1 - A/B) \times 100$$

5

Syklo-oksigenaasi-1:n entsyymiliuoksena käytettiin ihmisen verihiutaleista valmistettua entsyymiä ja syklo-oksigenaasi-2-entsyymiliuoksena käytettiin sellaisen hiivan ilmentämää entsyymiä, johon Invitrogen Corp. -yhtiön reagenssipakkausta käyttäen oli lisätty humaanisyklo-oksigenaasi-2:n cDNA:ta. Kontrolliyhdiste 1 tässä keksinnössä oli 5-(4-aminosulfonyylifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli, jota koskevan patenttihakemusjulkaisun tämän keksinnön tekijät ovat aikaisemmin jättäneet, ja kontrolliyhdiste 2 oli tunnettu analoginen yhdiste, 5-(4-aminosulfonyylifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-2-metyylioksatsoli.

10

15

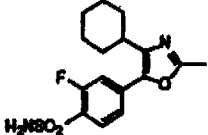
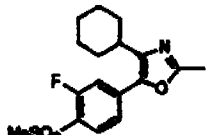
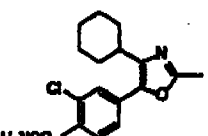
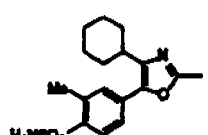
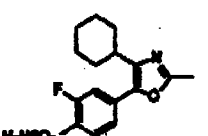
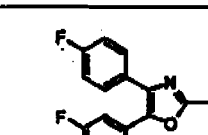
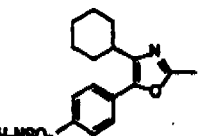
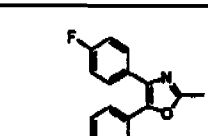
Tulokset on esitetty taulukossa 4.

20

Kuten kontrolliyhdisteen 1 ja esimerkin 29 mukaisen yhdisteen sekä kontrolliyhdisteen 2 ja esimerkin 7 mukaisen yhdisteen vertailusta käy selville, on erityisesti fluori-atomien liittäminen yhdisteeseen tehnyt mahdolliseksi pienentää huomattavasti tämän vaikutusta COX-1:een COX-2:een vaikuttavan aktiivisuuden pysyessä ennallaan.

25

Taulukko 4: Kokeellinen esimerkki 1 (inhiboiva vaikutus syklo-oksigenaasiin)

Esi- merkki	Rakennekaava	IC ₅₀ (μM)		COX-1/ COX-2
		COX-2	COX-1	
2		0,07	>100	>1428
3		0,3	>100	>333
4		>10		
5		>10		
6		0,16	>100	>625
7		0,03	37	1233
Indo- meta- siini		8	0,5	0,063
Kontrol- li 1		0,07	45	643
Kontrol- li 2		0,02	5	250

Kokeellinen esimerkki 2 (vaikutukset karrageenanilla induoituun polkuanturan edeemaan)

Karrageenanania (1 %, 0,05 ml), joka oli liuotettu fysiologiseen suolaliuokseen, injektoidiin ihonalaisesti urospuolisten Donryu-rottien vasempaan takaraajaan polkuanturan edeeman aikaansaamiseksi. Polkuanturan edeeman edistymisaste arvioitiin määrittämällä raajan tilavuus 3 tuntia karrageenanin annostelusta. Tutkittavaa yhdistettä (1, 3, 10 tai 30 mg/kg) annettiin oraalisesti yksi tunti ennen karrageenanin antamista ja kokeessa tutkittiin tämän aikaansaamaa estovaikutusta. Inhiboiva aktiivisuus ilmoitettiin käyttämällä sitä tutkittavan yhdisteen annosta (ED₃₀), joka tarvittiin 30-%:iseen inhibitioon kontrolliryhmään verrattuna. Tulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5

Kokeellinen esimerkki 2 (vaikutukset karrageenanin aikaansaamaan polkuanturan edeemaan rotilla)

Esimerkki	Karrageenanin aikaansaama polkuanturan edeema rotissa, ED ₃₀ (mg/kg p.o.)
2	5,5
indometasiini	2,9

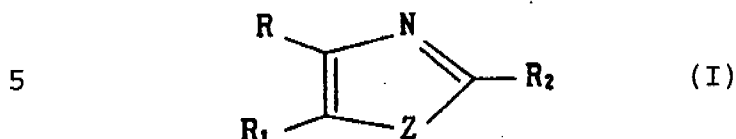
Teollinen sovellettavuus

Tämän keksinnön mukainen yhdiste, erityisesti yhdiste, jossa R₃ on metyyli tai amino, R₅ on fluoriatomi, R₆ on vetyatomi tai fluoriatomi ja R₄ ja R₇ ovat vetyatomeja, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, inhiboivat yllättäen selektiivisesti pelkästään COX-2:ta kun taas ne inhiboivat tuskin ollenkaan COX-1:tä. Tämän mukaisesti tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on sellainen ylivoimainen antipyreettinen vaikutus, analgeettinen vaikutus ja anti-inflammatorinen vaikutus, jota tavanomaisilla tuotteilla ei kyetä aikaansaamaan, ja niillä esiintyy tuskin minkäänlaisia sivuvaikutuksia ruoansulatuskanavaan.

- Tämän mukaisesti tässä keksinnössä on kyetty kehittämään ylivoimainen anti-inflammatorinen aine, jollaista ei aikai-
semmin ole ollut olemassa, minkä perusteella on olemassa
suuret mahdollisuudet saada käyttöön käyttökelpoinen tera-
peuttinen aine, jotka soveltuu käytettäväksi COX-2:n tuot-
teen mahdollisesti aikaansaamiin tauteihin, kuten astma ja
reumaattiset sairaudet.

Patenttivaatimukset

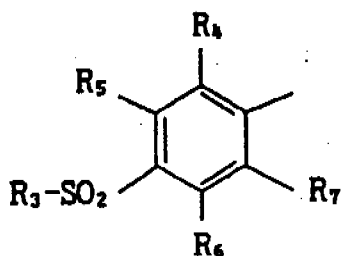
1. Heterosyklinen aromaattinen oksatsolihdiste, jolla on kaava (I)



jossa

Z on happiatomi;

10 toinen ryhmistä R ja R₁ on ryhmä, jolla on kaava

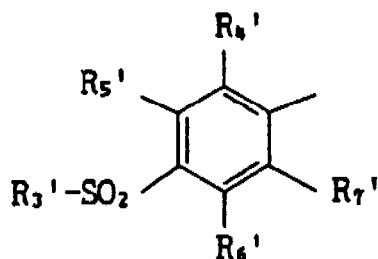


15 jossa R₃ on alempialkyyli, amino tai alempialkyyliamino, ja R₄, R₅, R₆ ja R₇ ovat samanlaiset tai erilaiset ja kukin on vetyatomi, halogeeniatomi, alempialkyyli, alempialkoksi, trifluorimetyyli, hydroksi tai amino, edellyttäen, että vähintään yksi ryhmistä R₄, R₅, R₆ ja R₇ ei ole vetyatomi, ja
20 toinen näistä ryhmistä on mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu heterosyklinen ryhmä tai mahdollisesti substituoitu aryyli; ja

R₂ on alempialkyyli tai halogenoitu alempialkyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

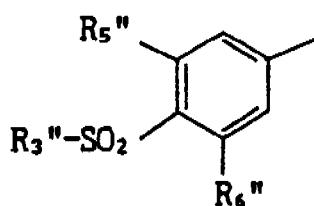
25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosyklinen aromaattinen oksatsolihdiste, **tunnettu** siitä, että R₁ on ryhmä, jolla on kaava



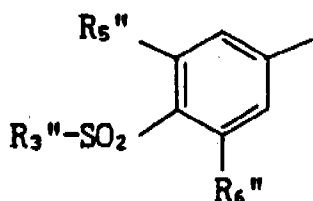
jossa R₃' on alempialkyyli tai amino, vähintään yksi ryhmistä R₄', R₅', R₆' ja R₇' on halogeeniatomi tai alempialkyyli ja jäljellä olevat ryhmät ovat vetyatomi tai halogeeniatomi, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosyklinen aromaattinen oksatsolihdiste, tunnettu siitä, että R₁ on ryhmä, jolla on kaava



jossa R₃'' on metyyli tai amino, R₅'' on fluoriatomi ja R₆'' on vetyatomi tai fluoriatomi, ja R₂ on metyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosyklinen aromaattinen oksatsolihdiste, tunnettu siitä, että R₁ on ryhmä, jolla on kaava



jossa R₃'', R₅'' ja R₆'' on määritelty samalla tavoin kuin patenttivaatimuksessa 3; R on mahdollisesti substituoitu 5 - 7-hiiliatominen sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu

tienyyli, mahdollisesti substituoitu furyyli, mahdollisesti substituoitu pyrrolyyli, mahdollisesti substituoitu morfoliini, mahdollisesti substituoitu piperatsinyyli, mahdollisesti substituoitu piperidyyli, mahdollisesti substituoitu fenyylili,
 5 fenyylili, mahdollisesti substituoitu naftyyli tai mahdollisesti substituoitu bifenyyli, ja R_2 on metyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

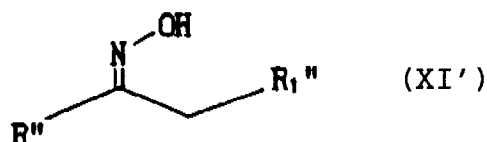
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen heterosyklinen aromaattinen oksatsolihdiste, **tunnettu** siitä, että R_3 on amino, tai
 10 tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen heterosyklinen aromaattinen oksatsolihdiste, **tunnettu** siitä, että R on mahdollisesti substituoitu 5 - 7-hiiliatominen sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyylili tai mahdollisesti substituoitu tienyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.
 15

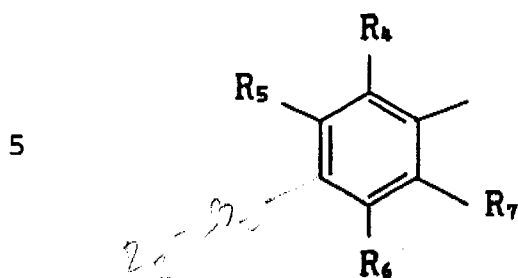
7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen heterosyklinen aromaattinen oksatsolihdiste, **tunnettu** siitä, että R on sykloheksyyli tai 4-fluorifenyyli, ja R_1 on 4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, 4-aminosulfonyyli-3,5-difluorifenyyli, 3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli tai 3,5-difluori-4-metyylisulfonyylifenyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.
 20

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosyklinen aromaattinen oksatsolihdiste, **tunnettu** siitä, että se on:
 4-sykloheksyyli-5-(3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-metyylioksatsoli, 5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli, 5-(4-aminosulfonyyli-3,5-difluorifenyyli)-4-sykloheksyyli-2-metyylioksatsoli, 4-sykloheksyyli-5-(3,5-difluori-4-metyylisulfonyylifenyyli)-2-metyylioksatsoli tai 5-(4-aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-2-metyylioksatsoli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.
 25
 30
 35

9. Oksiimiyhdiste, jolla on kaava (XI')



tunnettu siitä, että R_1'' on



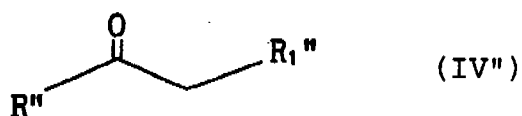
jossa R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 ovat patenttivaatimuksessa 1 esitetyn määritelmän mukaiset ja R'' on mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli tai mahdollisesti substituoitu aryyli.

10

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen oksiimiyhdiste, tunnettu siitä, että R_1'' on 3-fluorifenyyli tai 3,5-difluorifenyyli, ja R'' on sykloheksyyli tai 4-fluorifenyyli.

15

11. Ketoniyhdiste, jolla on kaava (IV'')



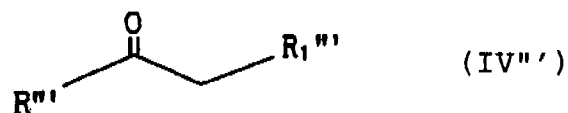
20

tunnettu siitä, että R_1'' ja R'' ovat kumpikin erikseen patenttivaatimuksessa 9 esitetyn määritelmän mukaiset.

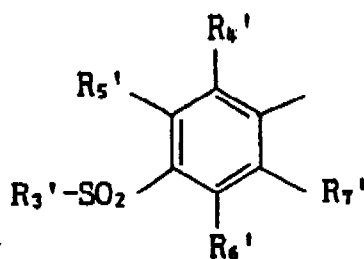
25

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen ketoniyhdiste, tunnettu siitä, että R_1'' on 3-fluorifenyyli tai 3,5-difluorifenyyli, ja R'' on sykloheksyyli tai 4-fluorifenyyli.

13. Ketometyleeniyhdiste, jolla on kaava (IV''')



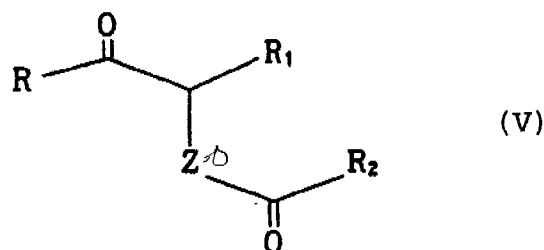
5 **tunnettu** siitä, että R''' on mahdollisesti substituoitu 5 -
7-hiiliatominen sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu
fenyyli tai mahdollisesti substituoitu tienyyli, ja R₁''' on
ryhmä, jolla on kaava



10 jossa R₃', R₄', R₅', R₆' ja R₇' ovat patenttivaatimuksessa 2
esitetyn määritelmän mukaiset.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen ketometyleeniyhdiste,
15 **tunnettu** siitä, että R''' on sykloheksyyli ja R₁''' on 4-
aminosulfonyyli-3-fluorifenyyli, 4-aminosulfonyyli-3,5-di-
fluorifenyyli, 3-fluori-4-metyylisulfonyylifenyyli tai 3,5-
difluori-4-metyylisulfonyylifenyyli.

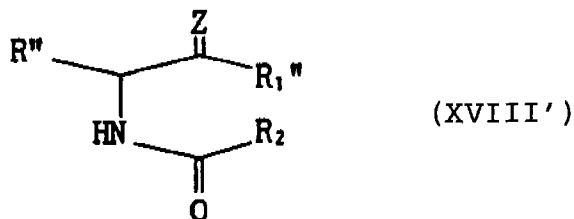
20 15, Esteriyhdiste, jolla on kaava (V)



25 jossa R, R₁, R₂ ja Z ovat patenttivaatimuksessa 1 esitetyn
määritelmän mukaiset.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen esteriyhdiste, **tunnettu**
siitä, että R on sykloalkyyli ja R₂ on alempialkyyli.

17. Amidiyhdiste, jolla on kaava (XVIII')



5 **tunnettu** siitä, että R_1'' ja R'' ovat kumpikin erikseen patenttivaatimuksessa 9 esitetyn määritelmän mukaiset ja Z ja R_2 ovat patenttivaatimuksessa 1 esitetyn määritelmän mukaiset.

10 18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen amidiyhdiste, **tunnettu** siitä, että R_1'' on 3-fluorifenyyli tai 3,5-difluorifenyyli, R'' on sykloheksyyli tai 4-fluorifenyyli, ja R_2 on alempi-alkyyli.

15 19. Farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta ja patenttivaatimuksen 1 mukaista heterosyklistä aromaattista oksatsolihdistettä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

20 20. Syklo-oksygenaasi-2:n inhibiittori, **tunnettu** siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta ja aktiivisena ainesosana patenttivaatimuksen 1 mukaista heterosyklistä aromaattista oksatsolihdistettä tai tämän
25 farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

30 21. Anti-inflammatorinen aine, **tunnettu** siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta ja aktiivisena ainesosana patenttivaatimuksen 1 mukaista heterosyklistä aromaattista oksatsolihdistettä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.