

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-535657**(P2005-535657A)**

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005. 11. 24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/353	A 6 1 K 31/353	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/382	A 6 1 K 31/382	
A 6 1 K 31/415	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/421	A 6 1 K 31/421	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 182 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-519699 (P2004-519699)	(71) 出願人	502427323
(86) (22) 出願日	平成15年6月30日 (2003. 6. 30)		ファルマシア・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月25日 (2005. 2. 25)		アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/020558		732, チェスターフィールド, チェス
(87) 国際公開番号	W02004/004833		ターフィールド・パークウェイ・ウエスト
(87) 国際公開日	平成16年1月15日 (2004. 1. 15)		700
(31) 優先権主張番号	60/393, 297	(74) 代理人	100089705
(32) 優先日	平成14年7月2日 (2002. 7. 2)		弁理士 社本 一夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100076691
(31) 優先権主張番号	60/393, 269		弁理士 増井 忠次
(32) 優先日	平成14年7月2日 (2002. 7. 2)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	60/393, 199	(74) 代理人	100080137
(32) 優先日	平成14年7月2日 (2002. 7. 2)		弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤及び血栓溶解剤の血管閉塞イベントの治療又は予防への使用

(57) 【要約】

本発明は、血管閉塞イベントの治療又は予防のための組成物及び方法を提供する。より特別には、本発明は、シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤と組み合わせた血栓溶解剤の被検者への投与を含んでなる、血栓閉塞イベントの治療又は予防のための組合せ療法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血栓溶解剤とシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含んでなる組成物。

【請求項 2】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤がクロメン化合物を含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

クロメン化合物がベンゾピラン又は置換ベンゾピラン類似体である、請求項 2 の組成物。

【請求項 4】

ベンゾピラン又は置換ベンゾピラン類似体が、ベンゾチオピラン、ジヒドロキノリン及びジヒドロナフタレンからなる群より選択される、請求項 3 の組成物。

【請求項 5】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が三環系化合物を含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 6】

三環系化合物がベンゼンスルホンアミド又はメチルスルホニルベンゼンを含む、請求項 5 の組成物。

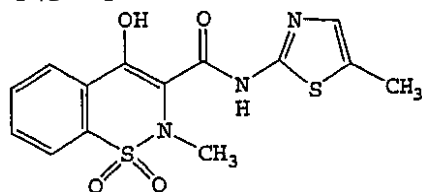
【請求項 7】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤がフェニル酢酸誘導体を含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 8】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が

【化 1】

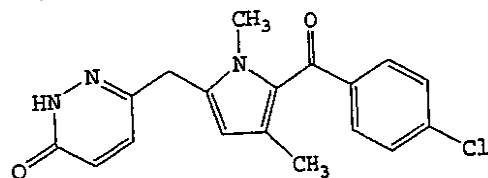


又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 9】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が

【化 2】

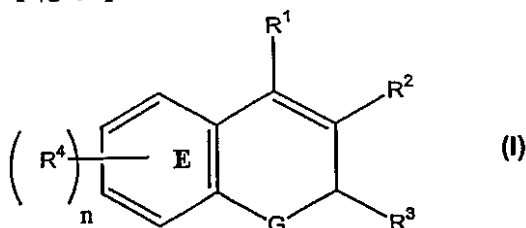


又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 10】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化 3】



[式中、n は、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

10

20

30

40

50

式中、Gは、O、S又はNR^aであり；

ここでR^aは、アルキルであり；

式中、R¹は、H及びアリールからなる群より選択され；

式中、R²は、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

式中、R³は、アルキルチオ、ニトロ及びアルキルスルホニルより選択される1以上の基で随意に置換される、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリールからなる群より選択され；そして

式中、それぞれのR⁴は、独立して、H、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシアリールカルボニル、ニトロアリール、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロアリール、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群より選択され；

式中、R⁴は、それが付く炭素原子と環Eの残りと一緒にナフチル基を形成する]

の化合物、又はその製剤的に許容される塩又は異性体又はプロドラッグを含む、請求項1の組成物。

10

20

【請求項11】

nが、0、1、2、3又は4である整数であり；

Gが、O、S又はNR^bであり；

R¹がHであり；

R^bがアルキルであり；

R²が、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

R³が、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリールからなる群より選択され、ここでハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリールは、それぞれ独立して、アルキルチオ、ニトロ及びアルキルスルホニルからなる群より選択される1以上の基で随意に置換され；そして

30

それぞれのR⁴が、独立して、ヒドリド、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロアリール、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群より選択されるか；又は、R⁴が環Eと一緒にナフチル基を形成する、請求項10の組成物。

40

【請求項12】

nが、0、1、2、3又は4である整数であり；

Gが、酸素又はイオウであり；

R¹がHであり；

R²が、カルボキシル、低級アルキル、低級アラルキル又は低級アルコキシカルボニルであり；

R³が、低級ハロアルキル、低級シクロアルキル又はフェニルであり；そして

それぞれのR⁴が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低

50

級ハロアルコキシ、低級アルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、5員のヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、6員のヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、5員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、6員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、低級アルキルスルホニル、随意に置換されるフェニル、低級アラルキルカルボニル、又は低級アルキルカルボニルであるか；又は、

R^4 は、それが付く炭素原子と環 E の残りと一緒にナフチル基を形成する、請求項 10 の組成物。

【請求項 13】

R^2 がカルボキシルであり；

10

R^3 が低級ハロアルキルであり；そして

それぞれの R^4 が、H、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルキルアミノ、アミノ、アミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、5員のヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、6員のヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、低級アルキルスルホニル、6員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、随意に置換されるフェニル、低級アラルキルカルボニル、又は低級アルキルカルボニルであるか；又は、 R^4 は、環 E と一緒にナフチル基を形成する、請求項 10 の組成物。

【請求項 14】

n が、0、1、2、3又は4である整数であり；

20

R^3 が、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルであり；そして

それぞれの R^4 が、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-フェニルメチルアミノスルホニル、N-フェニルエチルアミノスルホニル、N-(2-フリルメチル)アミノスルホニル、ニトロ、N,N-ジメチルアミノスルホニル、アミノスルホニル、N-メチルアミノスルホニル、N-エチルスルホニル、2,2-ジメチルエチルアミノスルホニル、N,N-ジメチルアミノスルホニル、N-(2-メチルプロピル)アミノスルホニル、N-モルホリノスルホニル、メチルスルホニル、ベンジルカルボニル、2,2-ジメチルプロピルカルボニル、フェニルアセチル又はフェニルであるか；又は、

30

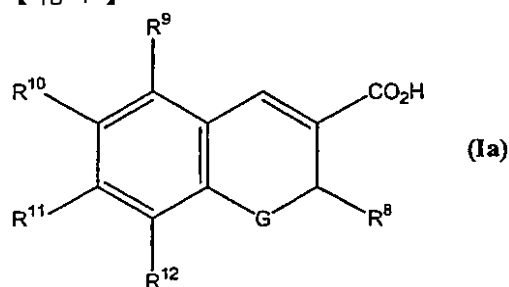
R^4 は、それが付く炭素原子と環 E の残りと一緒にナフチル基を形成する、請求項 10 の組成物。

【請求項 15】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化 4】

40



[G は、酸素又はイオウであり；

R^8 は、トリフルオロメチル又はペンタフルオロエチルであり；

50

R⁹ は、H、クロロ、又はフルオロであり；

R¹⁰ は、H、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、ベンジルカルボニル、ジメチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、フェニルエチルアミノスルホニル、メチルプロピルアミノスルホニル、メチルスルホニル、又はモルホリノスルホニルであり；

R¹¹ は、H、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、クロロ、メトキシ、ジエチルアミノ、又はフェニルであり；そして

R¹² は、H、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、又はフェニルである] の化合物を含む、請求項 10 の組成物。

10

【請求項 16】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、その製剤的に許容される塩、異性体又はプロドラッグが；

6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 7 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

8 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

20

6 - クロロ - 8 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフトピラン - 3 - カルボン酸；

7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

5 , 7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

30

8 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

7 , 8 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 , 8 - ビス (ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

7 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 7 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

40

6 - クロロ - 8 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 , 7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 , 8 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフト [2 , 1 - b] ピラン - 3 - カルボン酸；

50

- 6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - クロロ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - ブロモ - 8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [(メチルアミノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [(4 - モルホリノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノスルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [(2 - メチルプロピル) アミノスルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - メチルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - クロロ - 6 - [[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - フェニルアセチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6, 8 - ジブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - クロロ - 5, 6 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6, 8 - ジクロロ - (S) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - ベンジルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [[N - (2 - フリルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [[N - (2 - フェニルエチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - ヨード - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 7 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - ペンタフルオロエチル - 2 H - 1 - ベンゾピラ

10

20

30

40

50

ン - 3 - カルボン酸 ; 及び

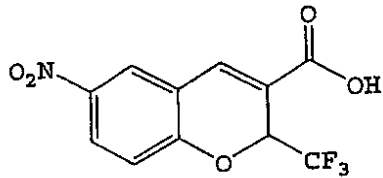
6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸
からなる群より選択される、請求項 10 の組成物。

【請求項 17】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、その製剤的に許容される塩又はプロドラッグが、
式：

【化 5】

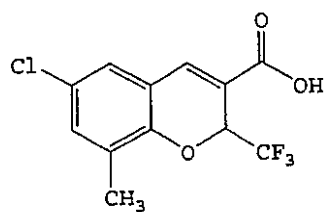
a)



6-ニトロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-
ベンゾピラン-3-カルボン酸

【化 6】

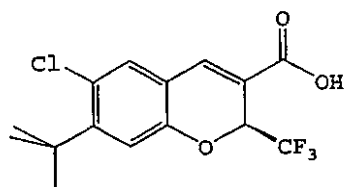
b)



6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

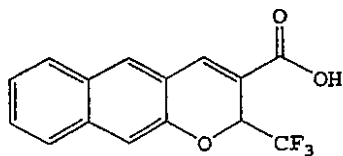
c)



((S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

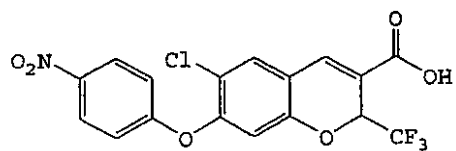
d)



2-トリフルオロメチル-2H-ナフト
[2,3-b]ピラン-3-カルボン酸

30

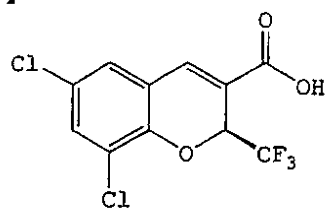
e)



6-クロロ-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

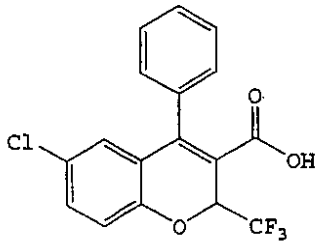
40

【化 7】
f)



((S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

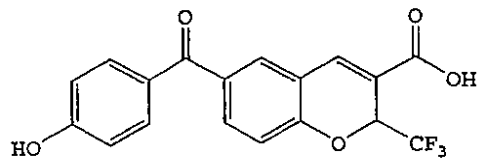
【化 8】
g)



6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-4-フェニル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

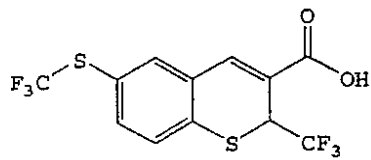
h)



6-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

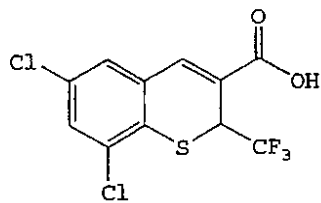
i)



2-(トリフルオロメチル)-6-[(トリフルオロメチル
チオ)]-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

30

j)

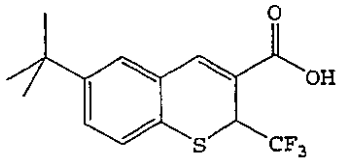


6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

40

【化 9】

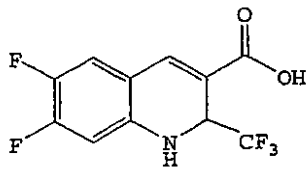
k)



6-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

10

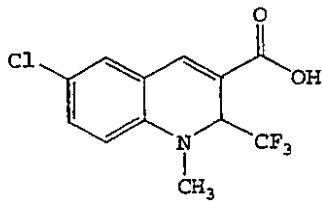
l)



6,7-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2-(トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

20

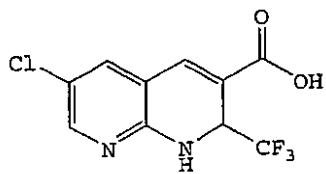
m)



6-クロロ-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-(トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

30

n)

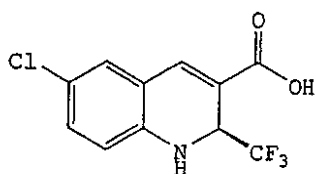


6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ
[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸

40

【化 10】

o)



((S)-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

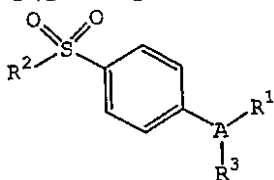
10

とこれらのあらゆる組合せからなる群より選択される、請求項 10 の組成物。

【請求項 18】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤が、式：

【化 11】



[式中、A は、一部不飽和又は不飽和のヘテロシクリルと一部不飽和又は不飽和の炭素環式環からなる群より選択され；

式中、R¹ は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからなる群より選択され、ここで R¹ は、置換可能な位置で、アルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシ及びアルキルチオより選択される 1 以上の基で随意に置換され；

式中、R² は、メチル又はアミノからなる群より選択され；そして

式中、R³ は、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコシアラルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルより選択される基からなる群より選択される] の化合物、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

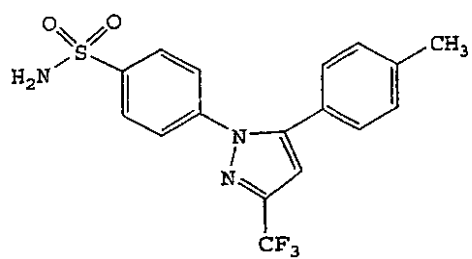
【請求項 19】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、その製剤的に許容される塩又はプロドラッグが：

50

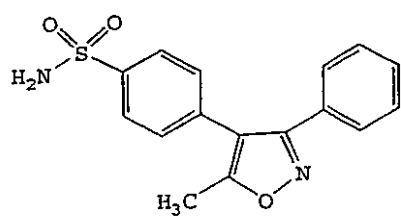
【化 1 2】

a)



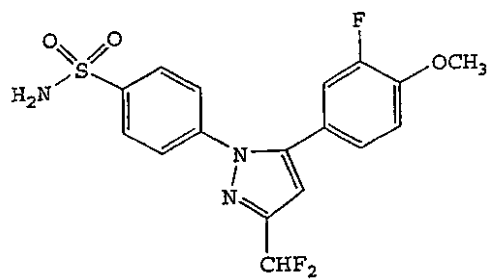
10

b)



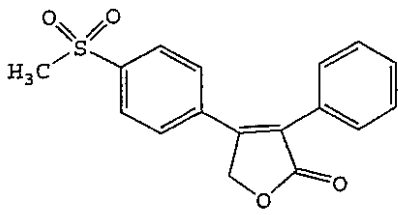
20

c)



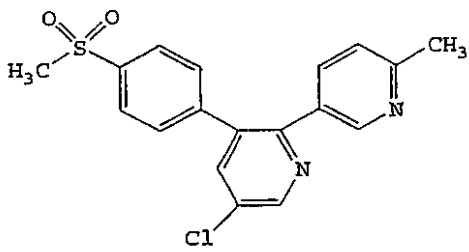
【化 1 3】

d)



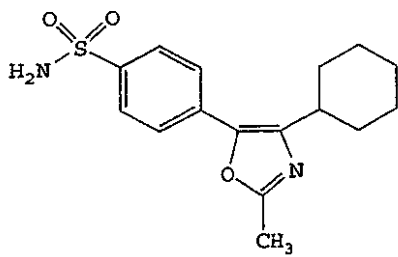
10

e)



20

f)



とこれらのあらゆる組合せからなる群より選択される、請求項 1 の組成物。

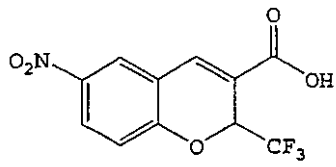
30

【請求項 2 0】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグが：

【化 1 4】

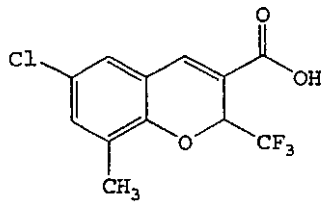
a)



6-ニトロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-
ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

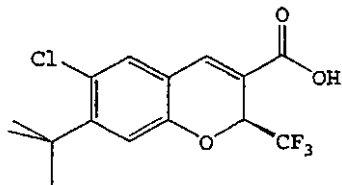
b)



6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

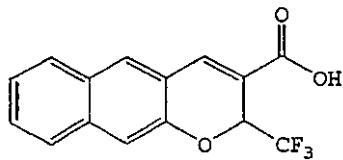
c)



((S))-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

30

d)

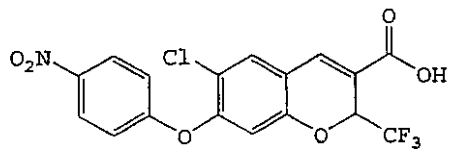


2-トリフルオロメチル-2H-ナフト
[2,3-b]ピラン-3-カルボン酸

40

【化 15】

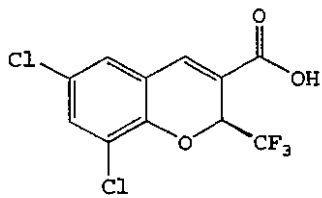
e)



6-クロロ-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

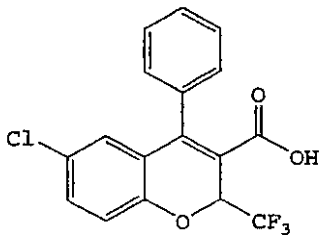
f)



((S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

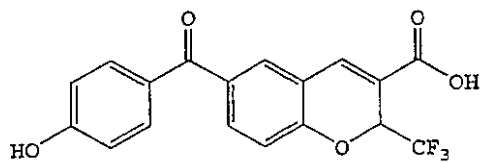
g)



6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-4-フェニル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

30

h)

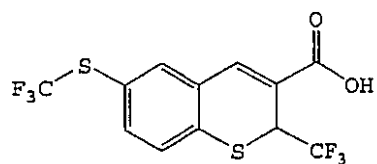


6-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

40

【化 16】

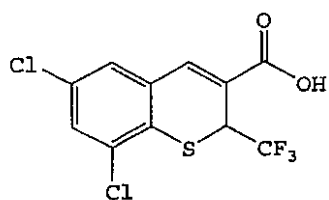
i)



2-(トリフルオロメチル)-6-[(トリフルオロメチル
チオ]-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

10

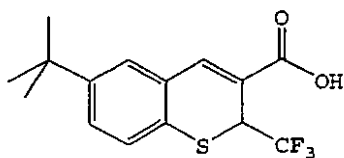
j)



6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

20

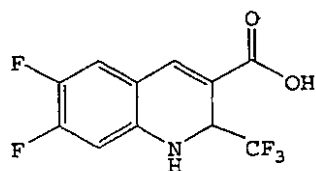
k)



6-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

30

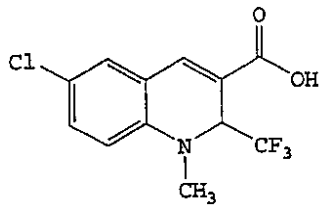
l)



6,7-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2-(トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

40

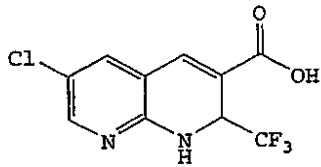
【化 1 7】
m)



6-クロロ-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-(トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

10

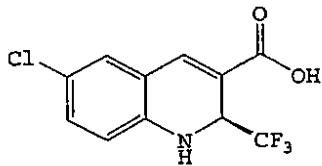
n)



6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ
[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸

20

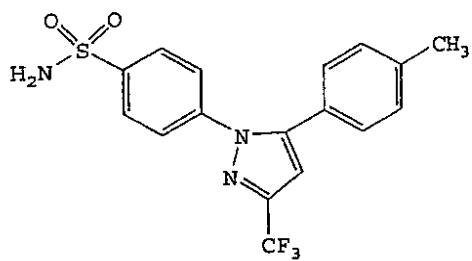
o)



((S)-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

30

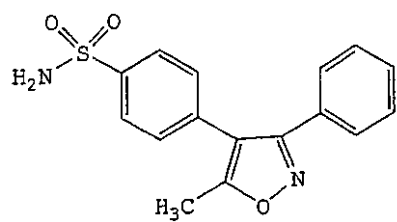
p)



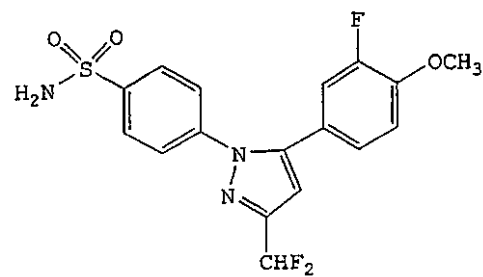
40

【化 18】

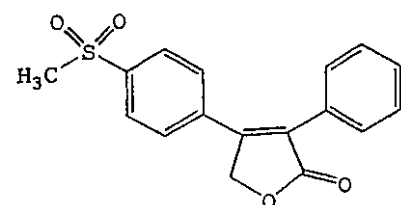
q)



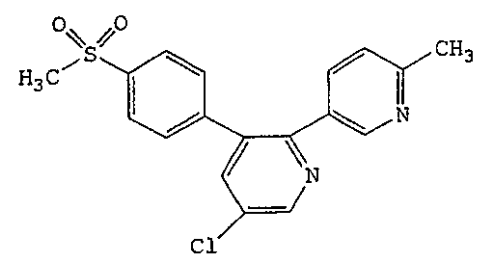
r)



s)



t)



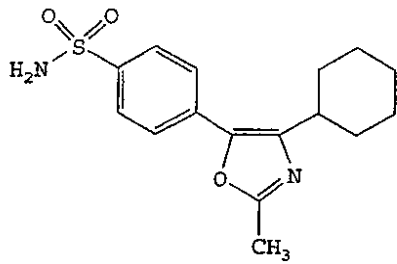
10

20

30

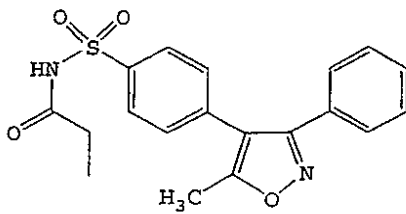
【化 19】

u)



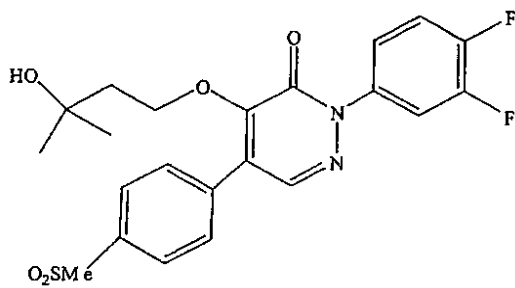
10

v)



20

w)



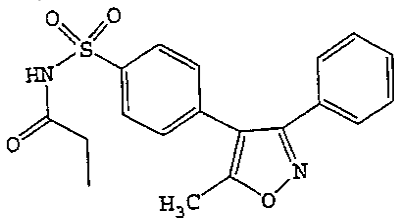
とこれらのあらゆる組合せからなる群より選択される、請求項 1 の組成物。

30

【請求項 21】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が

【化 20】



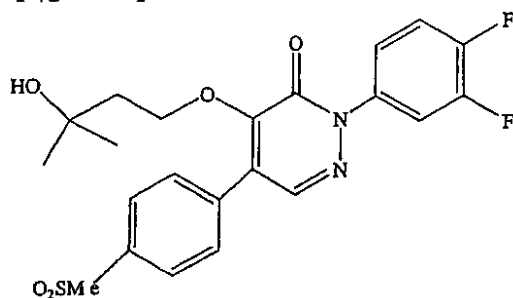
又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

40

【請求項 22】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が

【化 2 1】



又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

10

【請求項 2 3】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 4 - [4 - (メチル) - スルホニル) フェニル] - 3 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 2 4】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル)、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 2 5】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 2 - (6 - メチルピリド - 3 - イル) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - クロロピリジン、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

20

【請求項 2 6】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 2 7】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) フェニル] スルホニル]、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

30

【請求項 2 8】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 2 9】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が (S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 3 0】

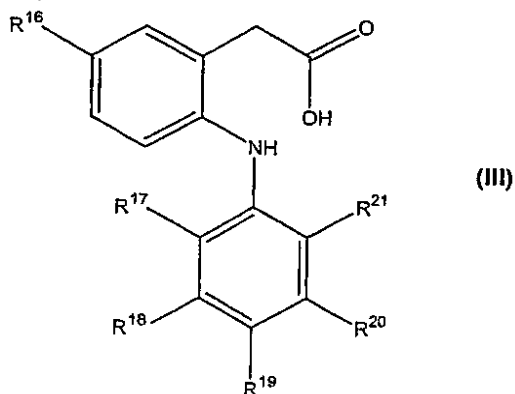
シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 (2 H) - ピリドザイノン (pyridzainone)、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

40

【請求項 3 1】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化 2 2】



10

[式中：

R¹⁶ は、メチル又はエチルであり；R¹⁷ は、クロロ又はフルオロであり；R¹⁸ は、水素又はフルオロであり；R¹⁹ は、水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ又はヒドロキシであり；R²⁰ は、水素又はフルオロであり；R²¹ は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル又はメチルである、

20

但し、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ 及び R²⁰ は、R¹⁶ がエチルであり、R¹⁹ が H であるとき、すべてがフルオロではない] の化合物、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 3 2】

R¹⁶ がエチルであり；R¹⁷ と R¹⁹ がクロロであり；R¹⁸ と R²⁰ が水素であり；そしてR²¹ がメチルである、請求項 3 1 の組成物。

【請求項 3 3】

R¹⁶ がメチルであり；

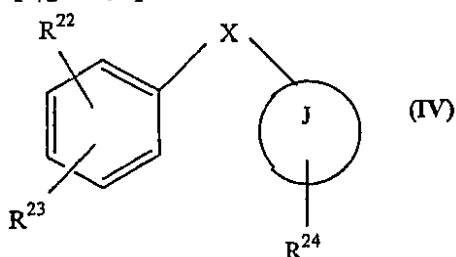
30

R¹⁷ がフルオロであり；R¹⁸、R¹⁹ 及び R²⁰ が水素であり；そしてR²¹ がクロロである、請求項 3 1 の組成物。

【請求項 3 4】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化 2 3】



40

[式中：

X は、O 又は S であり；

J は、炭素環又は複素環であり；

R²² は、NH₂SO₂CH₃ 又は F であり；R²³ は、H、NO₂、又は F であり；そして

R²⁴ は、H、NH₂SO₂CH₃、又は (SO₂CH₃)C₆H₄ である] の化合物、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグを含む、請求項 1

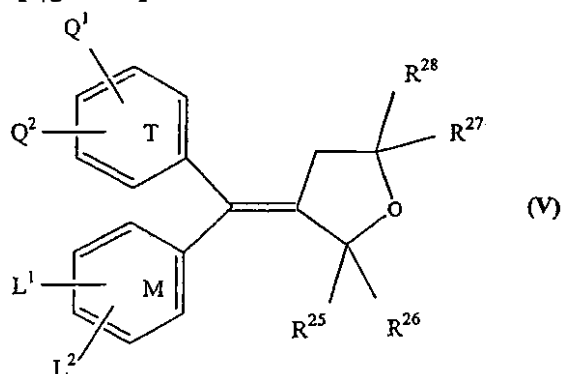
50

の組成物。

【請求項 35】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化 24】



10

[式中：

T と M は、独立して、フェニル、ナフチル、5 ～ 6 員を含んでなり、1 ～ 4 のヘテロ原子を保有する複素環に由来する基、又は 3 ～ 7 の炭素原子を有する飽和炭化水素環に由来する基であり；

Q^1 、 Q^2 、 L^1 又は L^2 は、独立して、水素、ハロゲン、1 ～ 6 の炭素原子を有する低級アルキル、トリフルオロメチル、又は 1 ～ 6 の炭素原子を有する低級メトキシであり；そして

20

Q^1 、 Q^2 、 L^1 又は L^2 の少なくとも 1 つはパラ位にあり、 $-S(O)_n-R$ { ここで n は、0、1、又は 2 であり、 R は、1 ～ 6 の炭素原子を有する低級アルキル基、又は 1 ～ 6 の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である }、又は $-SO_2NH_2$ であるか；又は

Q^1 及び Q^2 は、メチレンジオキシであるか；又は

L^1 及び L^2 は、メチレンジオキシであり；そして

R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、及び R^{28} は、独立して、水素、ハロゲン、1 ～ 6 の炭素原子を有する低級アルキル基、1 ～ 6 の炭素原子を有する低級ハロアルキル基、又はフェニル、ナフチル、チエニル、フリル及びピリジルからなる群より選択される芳香族基であるか；又は

30

R^{25} 及び R^{26} は O であるか；又は

R^{27} 及び R^{28} は O であるか；又は

R^{25} 、 R^{26} は、それらが付く炭素原子と一緒に 3 ～ 7 の炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成するか；又は

R^{27} 、 R^{28} は、それらが付く炭素原子と一緒に 3 ～ 7 の炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成する] の化合物、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 36】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、その製剤的に許容される塩、異性体、又はプロドラッグが：

40

3 - [(3 - クロロ - フェニル) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - メチレン] - ジヒドロ - フラン - 2 - オン；

8 - アセチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - イミダゾ (1 , 2 - a) ；

5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニル - 2 - (5 H) - フラノン；

5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール；

4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - フ

50

- エニル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (3 , 5 - ビス (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (3 , 5 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 10
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 20
 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [4 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 30
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [3 - シアノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 40
 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [4 - クロロ - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [50

- 2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル]
ベンゼンスルホンアミド ;
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [3 . 4] オクト - 6 - エン ;
- 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- 4 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 5 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ; 10
- 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- 4 - [6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) チアゾール ;
- 2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) チアゾール ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - メチルチアゾール ; 20
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチルチアゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - チエニル) チアゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ベンジルアミノチアゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (1 - プロピルアミノ) チアゾール ;
- 2 - [(3 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] チアゾール ; 30
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチルチアゾール ;
- 1 - メチルスルホニル - 4 - [1 , 1 - ジメチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 3 - イル] ベンゼン ;
- 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジメチルシクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプタ - 4 , 6 - ジエン ;
- 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプタ - 4 , 6 - ジエン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 40
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- 2 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- 4 - [2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 50

- イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H -
 イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1
 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
 2 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1
 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
 2 - メチル - 4 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロ
 メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
 2 - メチル - 6 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロ 10
 メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
 4 - [2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H -
 イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] -
 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾー
 ル - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - メチ
 ル - 1 H - イミダゾール ;
 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - フェ 20
 ニル - 1 H - イミダゾール ;
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルス
 ルホニル) フェニル] - 1 H - イミダゾール ;
 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェ
 ニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル
 - 1 H - イミダゾール ;
 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリ
 フルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H 30
 - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
 ル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1
 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (3 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリ
 フルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (3 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾー
 ル - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - トリ 40
 フルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール -
 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベン
 ゼンスルホンアミド ;
 4 - [2 - (4 - メトキシ - 3 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H -
 イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 1 - アリル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
 ル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ;
 4 - [1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 50

H - ピラゾール - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N - フェニル - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセトアミド ;
[4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸エチル ;

4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール ;

4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール ;

1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ; 10

5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;

4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (2 - チオフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ;

2 - エトキシ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - (2 - プロピニルオキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ; 20

2 - プロモ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ;

4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ベンゼン ;

5 - ジフルオロメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - フェニルイソオキサゾール ;

4 - [3 - エチル - 5 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 30

4 - [5 - ジフルオロメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - [5 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - [5 - メチル - 3 - フェニル - イソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;

1 - [2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ; 40

1 - [2 - (4 - クロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;

1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;

1 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;

1 - [2 - (4 - メチルチオフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;

1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] 50

- 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン；
- 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル]
ベンゼンスルホンアミド；
- 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] -
4 - (メチルスルホニル)ベンゼン；
- 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] ベ
ンゼンスルホンアミド；
- 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンスルホンア
ミド；
- 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミ 10
ド；
- 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスル
ホニル)ベンゼン；
- 1 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチ
ルスルホニル)ベンゼン；
- 4 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベン
ゼンスルホンアミド；
- 1 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 -
(メチルスルホニル)ベンゼン；
- 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼ 20
ンスルホンアミド；
- 4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンス
ルホンアミド；
- 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] オ
キサゾール - 2 - イル] - 2 - ベンジル - 酢酸エチル；
- 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] オ
キサゾール - 2 - イル] 酢酸；
- 2 - (t e r t - ブチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスル
ホニル)フェニル] オキサゾール；
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - フ 30
フェニルオキサゾール；
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニ
ル] オキサゾール；
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 4 -
オキサゾール] ベンゼンスルホンアミド；
- 6 - クロロ - 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 -
ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；
- 6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カ
ルボン酸；
- 5 , 5 - ジメチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルスルホニル - 2 (5 H 40
) - フラノン；
- 6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸
；
- 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール
- 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール
- 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1
H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- 3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - 50

- イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
- 2 - メチル - 5 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
- 4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [5 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- [2 - トリフルオロメチル - 5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド ; 10
- 4 - [2 - メチル - 4 - フェニル - 5 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド ;
- [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - メチル - フェニル] - 酢酸 ;
- N - (4 - ニトロ - 2 - フェノキシ - フェニル) - メタンスルホンアミド又はニメスリド ;
- N - [6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 - オキソ - インダン - 5 - イル] - メタンスルホンアミド ; 20
- N - [6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスルファニル) - 1 - オキソ - 1 H - インデン - 5 - イル] - メタンスルホンアミド・ナトリウム塩 ;
- N - [5 - (4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - イル] - メタンスルホンアミド ;
- 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 4 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 5 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 H - フラン - 2 - オン ;
- (5 Z) - 2 - アミノ - 5 - [[3 , 5 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] メチレン - 4 (5 H) - チアゾロン ;
- N - [3 - (ホルミルアミノ) - 4 - オキソ - 6 - フェノキシ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 7 - イル] - メタンスルホンアミド ; 30
- (6 a R , 10 a R) - 3 - (1 , 1 - ジメチルヘプチル) - 6 a , 7 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ジベンゾ [b , d] ピラン - 9 - カルボン酸 ;
- 4 - [[3 , 5 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] メチレン] ジヒドロ - 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 - オキサジン - 3 (4 H) - オン ;
- 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル - ケイ皮酸 ;
- 4 - [4 - (メチル) - 5 - スルホニルフェニル] - 3 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン ;
- 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) ;
- 2 - (6 - メチルピリド - 3 - イル) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - クロロピリジン ; 40
- 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ;
- N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) フェニル] スルホニル] ;
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- (S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) 50

- 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 (2 H) - ピリドザイノン ;
2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフト [2 , 1 - b] ピラン - 3 - カルボン酸 ;
6 - クロロ - 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 -
ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 及び
[2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - エチル - 3 , 5 - ジメチル - フェニルアミノ) - 5 -
プロピル - フェニル] - 酢酸からなる群より選択される、請求項 1 の組成物。

【請求項 37】

血栓溶解剤がプラスミノージェンアクチベーターである、請求項 1 の組成物。

【請求項 38】

プラスミノージェンアクチベーターが組織プラスミノージェンアクチベーターである、請求項 37 の組成物。 10

【請求項 39】

組織プラスミノージェンアクチベーターがヒト組織プラスミノージェンアクチベーターに由来する、請求項 38 の組成物。

【請求項 40】

組織プラスミノージェンアクチベーターが、アルテプラゼ、レテプラゼ及びテネクテプラゼからなる群より選択される、請求項 39 の組成物。

【請求項 41】

プラスミノージェンアクチベーターが、ストレプトキナーゼ、アニストレプラゼ、及びウロキナーゼからなる群より選択される、請求項 37 の組成物。 20

【請求項 42】

プラスミノージェンアクチベーターがヒトプラスミノージェンアクチベーターに由来する、請求項 37 の組成物。

【請求項 43】

プラスミノージェンアクチベーターが組換えプラスミノージェンアクチベーターである、請求項 37 の組成物。

【請求項 44】

組換えプラスミノージェンアクチベーターがヒト組換え組織プラスミノージェンアクチベーターである、請求項 43 の組成物。

【請求項 45】

血管閉塞イベントの被検者における治療又は予防の方法であって、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグと血栓溶解剤を被検者へ投与することを含んでなる、前記方法。 30

【請求項 46】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤がクロメン化合物を含む、請求項 45 の方法。

【請求項 47】

クロメン化合物がベンゾピラン又は置換ベンゾピラン類似体である、請求項 46 の方法。

【請求項 48】

ベンゾピラン又は置換ベンゾピラン類似体が、ベンゾチオピラン、ジヒドロキノリン及びジヒドロナフタレンからなる群より選択される、請求項 47 の方法。 40

【請求項 49】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が三環系化合物を含む、請求項 45 の方法。

【請求項 50】

三環系化合物がベンゼンスルホンアミド又はメチルスルホニルベンゼンを含む、請求項 49 の方法。

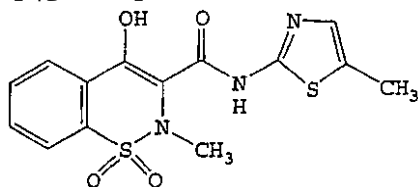
【請求項 51】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤がフェニル酢酸誘導体を含む、請求項 45 の方法。

【請求項 52】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が

【化 2 5】



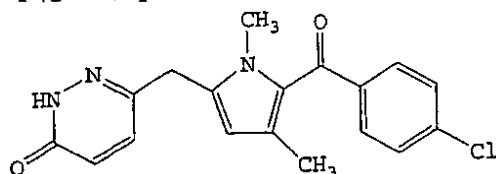
又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 5 3】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が

10

【化 2 6】



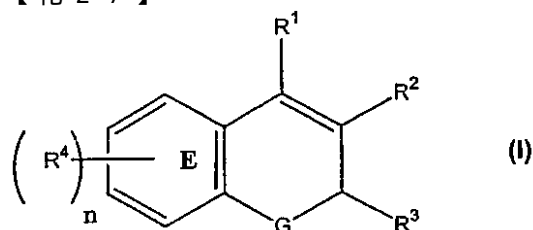
又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 5 4】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化 2 7】

20



[式中、n は、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

式中、G は、O、S 又は NR^a であり；

ここで R^a は、アルキルであり；

30

式中、 R^1 は、H 及びアリールからなる群より選択され；

式中、 R^2 は、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

式中、 R^3 は、アルキルチオ、ニトロ及びアルキルスルホニルより選択される 1 以上の基で随意に置換される、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリールからなる群より選択され；そして

式中、それぞれの R^4 は、独立して、H、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシアリールカルボニル、ニトロアリール、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロアリール、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群より選択され；

40

式中、 R^4 は、それが付く炭素原子と環 E の残りと一緒にナフチル基を形成する]

の化合物、又はその製剤的に許容される塩又は異性体又はプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 5 5】

50

n が、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

G が、O、S 又は NR^b であり；

R^1 が H であり；

R^b がアルキルであり；

R^2 が、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

R^3 が、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリアルからなる群より選択され、ここでハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリアルは、それぞれ独立して、アルキルチオ、ニトロ及びアルキルスルホニルからなる群より選択される 1 以上の基で随意に置換され；そして

10

それぞれの R^4 が、独立して、ヒドリド、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリアルアミノ、ヘテロアリアルアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリアルアミノスルホニル、ヘテロアリアルアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、随意に置換されるアリアル、随意に置換されるヘテロアリアル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、アリアルカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群より選択されるか；又は、 R^4 が環 E と一緒にナフチル基を形成する、請求項 54 の方法。

20

【請求項 56】

n が、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

G が、酸素又はイオウであり；

R^1 が H であり；

R^2 が、カルボキシル、低級アルキル、低級アラルキル又は低級アルコキシカルボニルであり；

R^3 が、低級ハロアルキル、低級シクロアルキル又はフェニルであり；そして

それぞれの R^4 が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、5 員のヘテロアリアルアルキルアミノスルホニル、6 員のヘテロアリアルアルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、5 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、6 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、低級アルキルスルホニル、随意に置換されるフェニル、低級アラルキルカルボニル、又は低級アルキルカルボニルであるか；又は、

30

R^4 は、それが付く炭素原子と環 E の残りと一緒にナフチル基を形成する、請求項 54 の方法。

【請求項 57】

R^2 がカルボキシルであり；

R^3 が低級ハロアルキルであり；そして

それぞれの R^4 が、H、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルキルアミノ、アミノ、アミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、5 員のヘテロアリアルアルキルアミノスルホニル、6 員のヘテロアリアルアルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、低級アルキルスルホニル、6 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、随意に置換されるフェニル、低級アラルキルカルボニル、又は低級アルキルカルボニルであるか；又は、 R^4 は、環 E と一緒にナフチル基を形成する、請求項 54 の方法。

40

【請求項 58】

n が、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

R^3 が、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジ

50

クロロエチル、ジクロロプロピル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルであり；そして

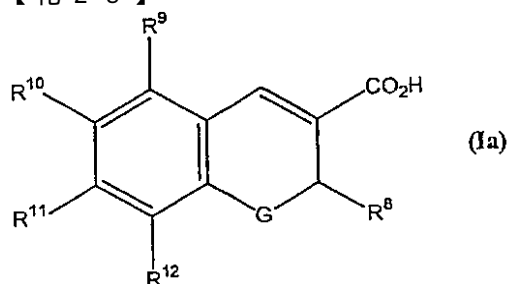
それぞれの R^4 が、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、N-フェニルメチルアミノスルホニル、N-フェニルエチルアミノスルホニル、N-(2-フリルメチル)アミノスルホニル、ニトロ、N、N-ジメチルアミノスルホニル、アミノスルホニル、N-メチルアミノスルホニル、N-エチルスルホニル、2,2-ジメチルエチルアミノスルホニル、N、N-ジメチルアミノスルホニル、N-(2-メチルプロピル)アミノスルホニル、N-モルホリノスルホニル、メチルスルホニル、ベンジルカルボニル、2,2-ジメチルプロピルカルボニル、フェニルアセチル又はフェニルであるか；又は、

R^4 は、それが付く炭素原子と環Eの残りと一緒にナフチル基を形成する、請求項54の方法。

【請求項59】

シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤が式：

【化28】



[G は、酸素又はイオウであり；

R^8 は、トリフルオロメチル又はペンタフルオロエチルであり；

R^9 は、H、クロロ、又はフルオロであり；

R^{10} は、H、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、ベンジルカルボニル、ジメチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、フェニルエチルアミノスルホニル、メチルプロピルアミノスルホニル、メチルスルホニル、又はモルホリノスルホニルであり；

R^{11} は、H、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、クロロ、メトキシ、ジエチルアミノ、又はフェニルであり；そして

R^{12} は、H、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、又はフェニルである] の化合物を含む、請求項54の方法。

【請求項60】

シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤、その製剤的に許容される塩、異性体又はプロドラッグが：

6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-7-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

- 2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフトピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 5 , 7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 10
- 7 , 8 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 , 8 - ビス (ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 7 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - クロロ - 7 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - クロロ - 8 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 20
- 6 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 , 7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 , 8 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフト [2 , 1 - b] ピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 30
- 8 - クロロ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - ブロモ - 8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 8 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 40
- 8 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 6 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 50

6 - [(メチルアミノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6 - [(4 - モルホリノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノスルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6 - [(2 - メチルプロピル) アミノスルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6 - メチルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

10

8 - クロロ - 6 - [[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6 - フェニルアセチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6, 8 - ジブromo - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

8 - クロロ - 5, 6 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6, 8 - ジクロロ - (S) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

20

6 - ベンジルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6 - [[N - (2 - フリルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6 - [[N - (2 - フェニルエチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

6 - ヨード - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

7 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - ペンタフルオロエチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 及び

6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸 からなる群より選択される、請求項 54 の方法。

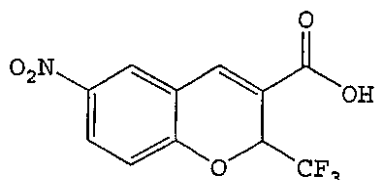
30

【請求項 61】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、その製剤的に許容される塩又はプロドラッグが、式：

【化 29】

a)



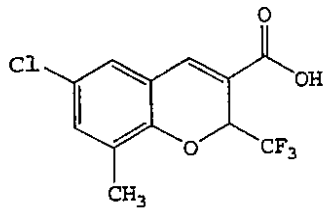
6-ニトロ・2-トリフルオロメチル・2H・1

ベンゾピラン・3-カルボン酸

40

【化 3 0】

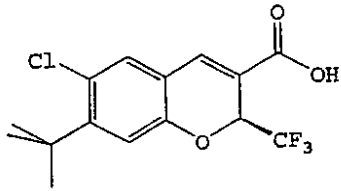
b)



6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

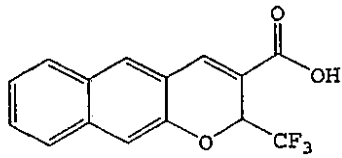
c)



((S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

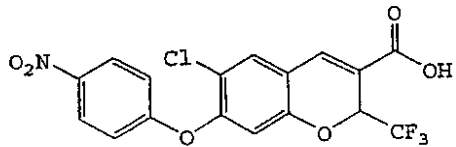
d)



2-トリフルオロメチル-2H-ナフト
[2,3-b]ピラン-3-カルボン酸

30

e)

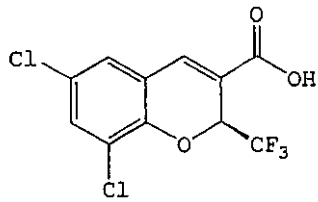


6-クロロ-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

40

【化 3 1】

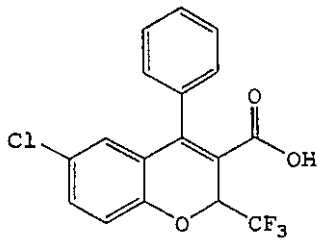
f)



((S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

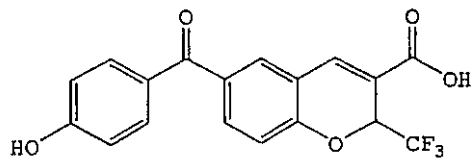
g)



6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-4-フェニル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

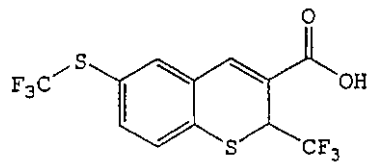
h)



6-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

30

i)

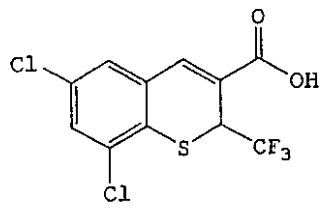


2-(トリフルオロメチル)-6-[(トリフルオロメチル
チオ)]-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

40

【化 3 2】

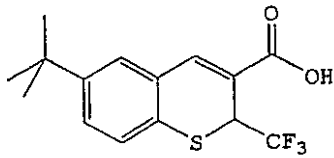
j)



6,8-ジクロロ・2-トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

10

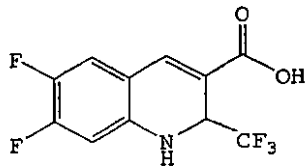
k)



6-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

20

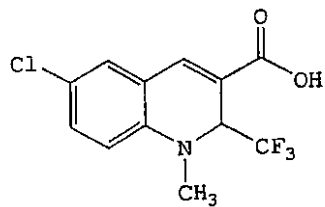
l)



6,7-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2-(トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

30

m)

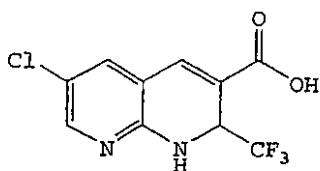


6-クロロ-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-(トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

40

【化 3 3】

n)

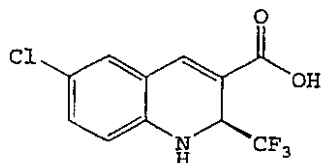


6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ

[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸

10

o)



(S)-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-トリフルオロ

メチル-3-キノリンカルボン酸

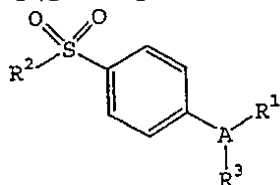
とこれらのあらゆる組合せからなる群より選択される、請求項 5 4 の方法。

20

【請求項 6 2】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤が、式：

【化 3 4】



[式中、A は、一部不飽和又は不飽和のヘテロシクリルと一部不飽和又は不飽和の炭素環式環からなる群より選択され；

30

式中、R¹ は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからなる群より選択され、ここで R¹ は、置換可能な位置で、アルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシ及びアルキルチオより選択される 1 以上の基で随意に置換され；

式中、R² は、メチル又はアミノからなる群より選択され；そして

式中、R³ は、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコシアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキ

40

50

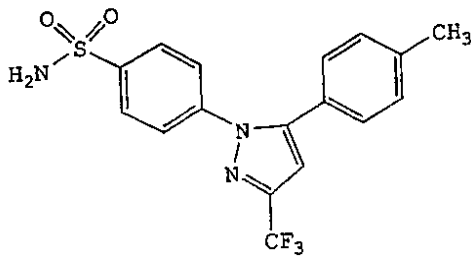
ルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラ
ルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル
、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリ
ールスルホニル、N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルより選択される基からな
る群より選択される」の化合物、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを
含む、請求項 45 の方法。

【請求項 63】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、その製剤的に許容される塩又はプロドラッグが
：

【化 35】

a)

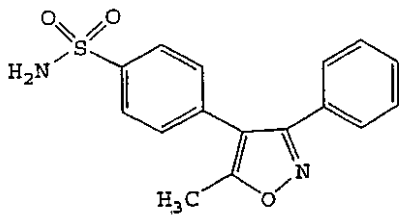


10

20

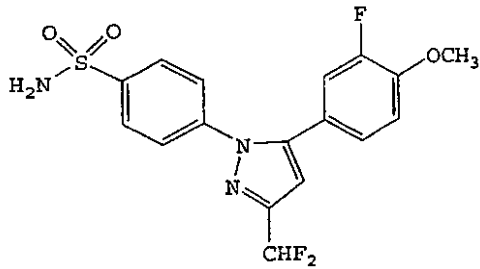
【化 3 6】

b)



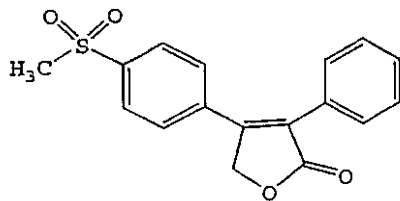
10

c)



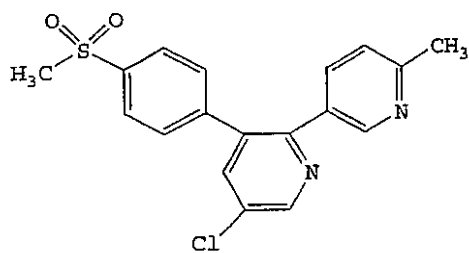
20

d)



30

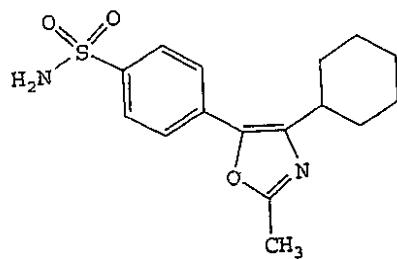
e)



40

【化 3 7】

f)



とこれらのあらゆる組合せからなる群より選択される、請求項 4 5 の方法。

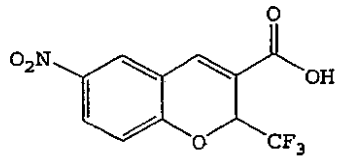
【請求項 6 4】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロド 50

ラ ッ グ が :

【 化 3 8 】

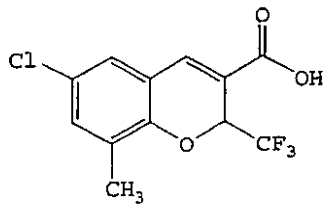
a)



6-ニトロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-
ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

b)

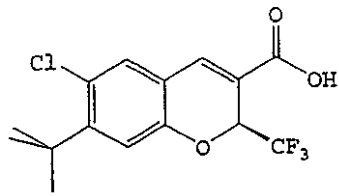


6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

【化 3 9】

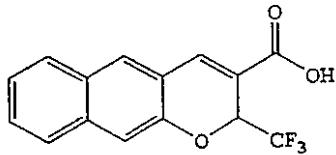
c)



((S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

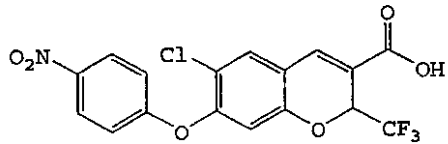
d)



2-トリフルオロメチル-2H-ナフト
[2,3-b]ピラン-3-カルボン酸

20

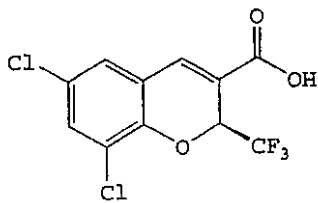
e)



6-クロロ-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

30

f)

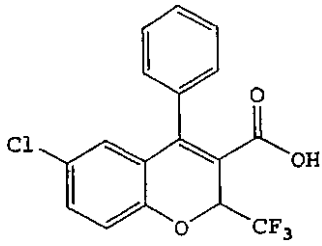


((S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

40

【化 40】

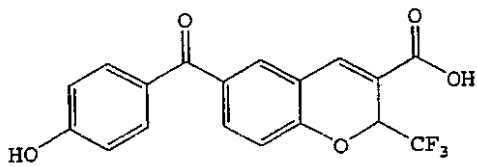
g)



6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-4-フェニル
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

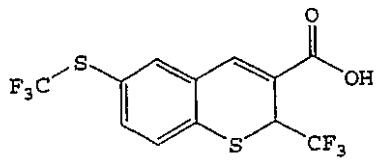
h)



6-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

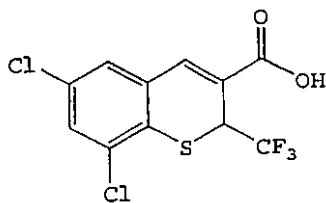
i)



2-(トリフルオロメチル)-6-[(トリフルオロメチル
チオ)]-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

30

j)

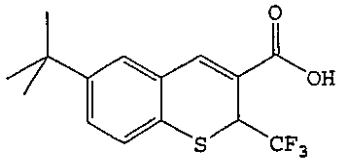


6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル
-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

40

【化 4 1】

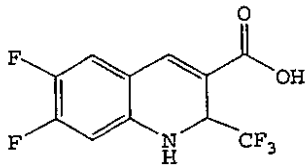
k)



6-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)
-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

10

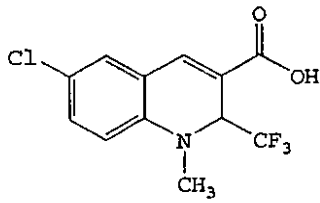
l)



6,7-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2-(トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

20

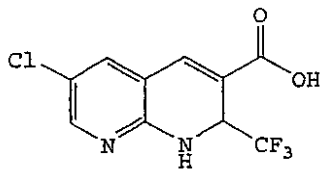
m)



6-クロロ-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-(トリフルオロ
メチル)-3-キノリンカルボン酸

30

n)

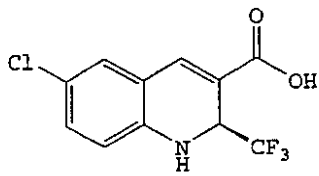


6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ
[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸

40

【化 4 2】

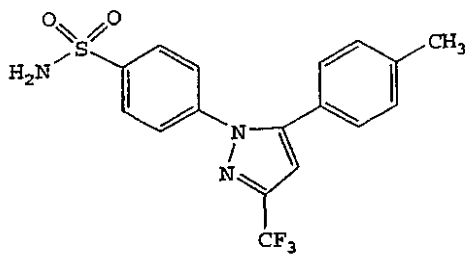
o)



(S)-6-クロロ・1,2-ジヒドロ・2-トリフルオロ
メチル・3-キノリンカルボン酸

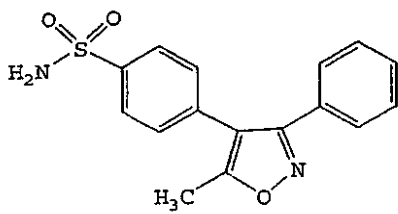
10

p)



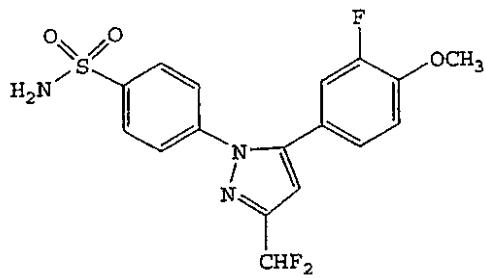
20

q)



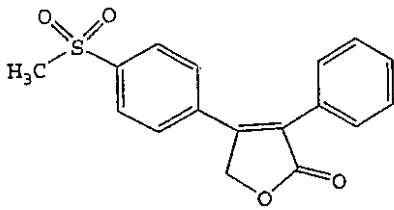
30

r)

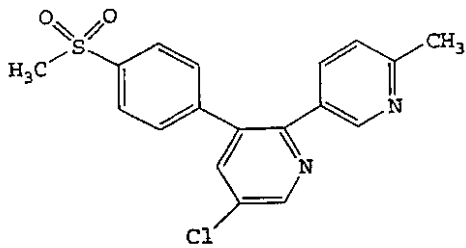


【化 4 3】

s)

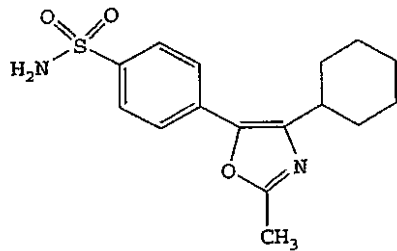


t)



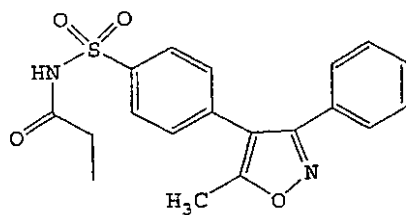
10

u)



20

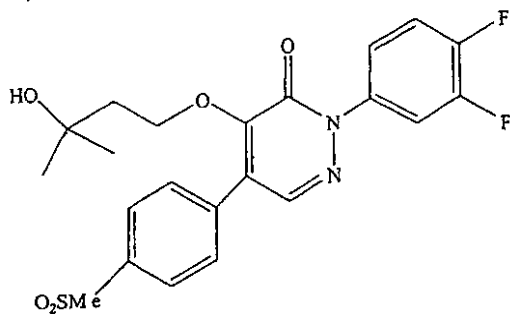
v)



30

【化 4 4】

w)



40

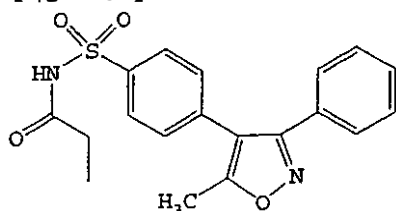
とこれらのあらゆる組合せからなる群より選択される、請求項 4 5 の方法。

【請求項 6 5】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が

50

【化 4 5】



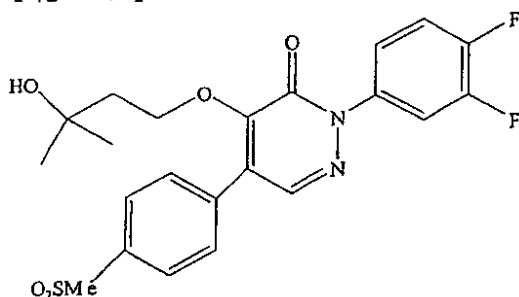
又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 6 6】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が

10

【化 4 6】



又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

20

【請求項 6 7】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 4 - [4 - (メチル) - スルホニル) フェニル] - 3 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 6 8】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル)、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 6 9】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 2 - (6 - メチルピリド - 3 - イル) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - クロロピリジン、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

30

【請求項 7 0】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 7 1】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) フェニル] スルホニル]、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

40

【請求項 7 2】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 7 3】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が (S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 4 5 の方法。

【請求項 7 4】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (

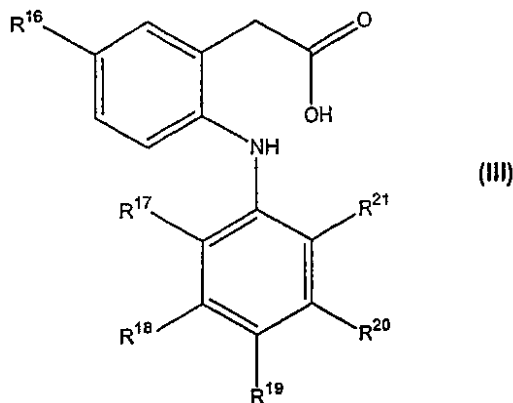
50

3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 (2H) - ピリドザイノン、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 45 の方法。

【請求項 75】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化 47】



10

[式中：

R^{16} は、メチル又はエチルであり；

R^{17} は、クロロ又はフルオロであり；

R^{18} は、水素又はフルオロであり；

R^{19} は、水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ又はヒドロキシであり；

R^{20} は、水素又はフルオロであり；

R^{21} は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル又はメチルである、

但し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は、 R^{16} がエチルであり、 R^{19} が H であるとき、すべてがフルオロではない] の化合物、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグを含む、請求項 45 の方法。

20

【請求項 76】

R^{16} がエチルであり；

R^{17} と R^{19} がクロロであり；

R^{18} と R^{20} が水素であり；そして

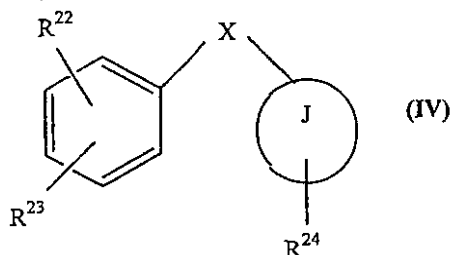
R^{21} がメチルである、請求項 75 の方法。

30

【請求項 77】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化 48】



40

[式中：

X は、O 又は S であり；

J は、炭素環又は複素環であり；

R^{22} は、 NHSO_2CH_3 又は F であり；

R^{23} は、H、 NO_2 、又は F であり；そして

R^{24} は、H、 NHSO_2CH_3 、又は $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ である] の化合物、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグを含む、請求項 4

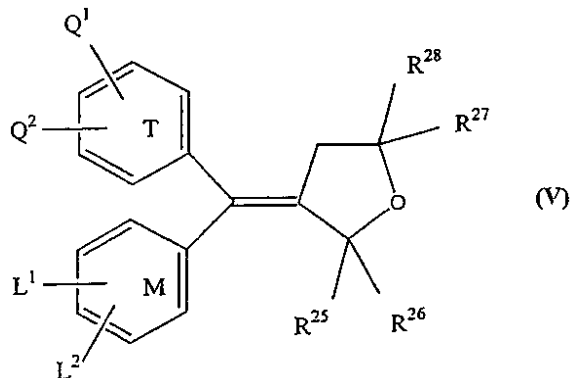
50

5の方法。

【請求項78】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤が式：

【化49】



10

[式中：

TとMは、独立して、フェニル、ナフチル、5～6員を含んでなり、1～4のヘテロ原子を保有する複素環に由来する基、又は3～7の炭素原子を有する飽和炭化水素環に由来する基であり；

Q¹、Q²、L¹又はL²は、独立して、水素、ハロゲン、1～6の炭素原子を有する低級アルキル、トリフルオロメチル、又は1～6の炭素原子を有する低級メトキシであり；そして

20

Q¹、Q²、L¹又はL²の少なくとも1つはパラ位にあり、-S(O)_n-R{ここでnは、0、1、又は2であり、Rは、1～6の炭素原子を有する低級アルキル基、又は1～6の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である}、又は-SO₂NH₂であるか；又は

Q¹及びQ²は、メチレンジオキシであるか；又は

L¹及びL²は、メチレンジオキシであり；そして

R²⁵、R²⁶、R²⁷、及びR²⁸は、独立して、水素、ハロゲン、1～6の炭素原子を有する低級アルキル基、1～6の炭素原子を有する低級ハロアルキル基、又はフェニル、ナフチル、チエニル、フリル及びピリジルからなる群より選択される芳香族基であるか；又は

30

R²⁵及びR²⁶はOであるか；又は

R²⁷及びR²⁸はOであるか；又は

R²⁵、R²⁶は、それらが付く炭素原子と一緒に3～7の炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成するか；又は

R²⁷、R²⁸は、それらが付く炭素原子と一緒に3～7の炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成する]の化合物、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグを含む、請求項45の方法。

【請求項79】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、その製剤的に許容される塩、異性体、又はプロドラッグが：

40

3 - [(3 - クロロ - フェニル) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - メチレン] - ジヒドロ - フラン - 2 - オン；

8 - アセチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - イミダゾ(1, 2 - a)；

5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 3 - フェニル - 2 - (5H) - フラノン；

5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール；

4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - フ

50

- エニル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (3 , 5 - ビス (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (3 , 5 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 10
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 20
 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [4 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 30
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [3 - シアノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 40
 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [4 - クロロ - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [5 - (4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [50

- 2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル]
ベンゼンスルホンアミド ;
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [3 . 4] オクト - 6 - エン ;
- 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- 4 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 5 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ; 10
- 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- 4 - [6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) チアゾール ;
- 2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) チアゾール ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - メチルチアゾール ; 20
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチルチアゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - チエニル) チアゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ベンジルアミノチアゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (1 - プロピルアミノ) チアゾール ;
- 2 - [(3 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] チアゾール ; 30
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチルチアゾール ;
- 1 - メチルスルホニル - 4 - [1 , 1 - ジメチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 3 - イル] ベンゼン ;
- 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジメチルシクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプタ - 4 , 6 - ジエン ;
- 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプタ - 4 , 6 - ジエン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 40
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- 2 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- 4 - [2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 50

- イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H -
 イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1
 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
 2 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1
 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
 2 - メチル - 4 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロ
 メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
 2 - メチル - 6 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロ 10
 メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
 4 - [2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H -
 イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] -
 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾー
 ル - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - メチ
 ル - 1 H - イミダゾール ;
 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - フェ 20
 ニル - 1 H - イミダゾール ;
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルス
 ルホニル) フェニル] - 1 H - イミダゾール ;
 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェ
 ニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル
 - 1 H - イミダゾール ;
 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリ
 フルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H 30
 - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
 ル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1
 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (3 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリ
 フルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (3 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾー
 ル - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - トリ 40
 フルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール -
 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - [2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベン
 ゼンスルホンアミド ;
 4 - [2 - (4 - メトキシ - 3 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H -
 イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 1 - アリル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
 ル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ;
 4 - [1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 50

- H - ピラゾール - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- N - フェニル - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセトアミド ;
- [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸エチル ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール ;
- 1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ; 10
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
- 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (2 - チオフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ;
- 2 - エトキシ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - (2 - プロピニルオキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ; 20
- 2 - プロモ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ;
- 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ベンゼン ;
- 5 - ジフルオロメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - フェニルイソオキサゾール ;
- 4 - [3 - エチル - 5 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 30
- 4 - [5 - ジフルオロメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [5 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [5 - メチル - 3 - フェニル - イソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;
- 1 - [2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ; 40
- 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;
- 1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;
- 1 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;
- 1 - [2 - (4 - メチルチオフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン ;
- 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] 50

- 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン；
- 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル]
ベンゼンスルホンアミド；
- 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] -
4 - (メチルスルホニル)ベンゼン；
- 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] ベ
ンゼンスルホンアミド；
- 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンスルホンア
ミド；
- 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミ 10
ド；
- 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスル
ホニル)ベンゼン；
- 1 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチ
ルスルホニル)ベンゼン；
- 4 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベン
ゼンスルホンアミド；
- 1 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 -
(メチルスルホニル)ベンゼン；
- 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼ 20
ンスルホンアミド；
- 4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンス
ルホンアミド；
- 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] オ
キサゾール - 2 - イル] - 2 - ベンジル - 酢酸エチル；
- 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] オ
キサゾール - 2 - イル] 酢酸；
- 2 - (t e r t - ブチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスル
ホニル)フェニル] オキサゾール；
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - フ 30
エニルオキサゾール；
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニ
ル] オキサゾール；
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 4 -
オキサゾール] ベンゼンスルホンアミド；
- 6 - クロロ - 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 -
ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；
- 6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カ
ルボン酸；
- 5 , 5 - ジメチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルスルホニル - 2 (5 H 40
) - フラノン；
- 6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸
；
- 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール
- 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール
- 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1
H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；
- 3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - 50

- イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
- 2 - メチル - 5 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
- 4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [5 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- [2 - トリフルオロメチル - 5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド ; 10
- 4 - [2 - メチル - 4 - フェニル - 5 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド ;
- [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - メチル - フェニル] - 酢酸 ;
- N - (4 - ニトロ - 2 - フェノキシ - フェニル) - メタンスルホンアミド又はニメスリド ;
- N - [6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 - オキソ - インダン - 5 - イル] - メタンスルホンアミド ; 20
- N - [6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスルファニル) - 1 - オキソ - 1 H - インデン - 5 - イル] - メタンスルホンアミド・ナトリウム塩 ;
- N - [5 - (4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - イル] - メタンスルホンアミド ;
- 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 4 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 5 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 H - フラン - 2 - オン ;
- (5 Z) - 2 - アミノ - 5 - [[3 , 5 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] メチレン - 4 (5 H) - チアゾロン ;
- N - [3 - (ホルミルアミノ) - 4 - オキソ - 6 - フェノキシ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 7 - イル] - メタンスルホンアミド ; 30
- (6 a R , 10 a R) - 3 - (1 , 1 - ジメチルヘプチル) - 6 a , 7 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ジベンゾ [b , d] ピラン - 9 - カルボン酸 ;
- 4 - [[3 , 5 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] メチレン] ジヒドロ - 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 - オキサジン - 3 (4 H) - オン ;
- 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル - ケイ皮酸 ;
- 4 - [4 - (メチル) - 5 - スルホニルフェニル] - 3 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン ;
- 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) ;
- 2 - (6 - メチルピリド - 3 - イル) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - クロロピリジン ; 40
- 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ;
- N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) フェニル] スルホニル] ;
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- (S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) 50

- 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 (2 H) - ピリドザイノン ;
 2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフト [2 , 1 - b] ピラン - 3 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 -
 ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 及び
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - エチル - 3 , 5 - ジメチル - フェニルアミノ) - 5 -
 プロピル - フェニル] - 酢酸からなる群より選択される、請求項 4 5 の方法。

【請求項 8 0】

血栓溶解剤がプラスミノーゲンアクチベーターである、請求項 4 5 の方法。

【請求項 8 1】

プラスミノーゲンアクチベーターが組織プラスミノーゲンアクチベーターである、請求項 8 0 の方法。 10

【請求項 8 2】

組織プラスミノーゲンアクチベーターがヒト組織プラスミノーゲンアクチベーターに由来する、請求項 8 1 の方法。

【請求項 8 3】

組織プラスミノーゲンアクチベーターが、アルテプラゼ、レテプラゼ及びテネクテプラゼからなる群より選択される、請求項 8 2 の方法。

【請求項 8 4】

プラスミノーゲンアクチベーターが、ストレプトキナーゼ、アニストレプラゼ、及びウロキナーゼからなる群より選択される、請求項 8 0 の方法。 20

【請求項 8 5】

プラスミノーゲンアクチベーターがヒトプラスミノーゲンアクチベーターに由来する、請求項 8 0 の方法。

【請求項 8 6】

プラスミノーゲンアクチベーターが組換えプラスミノーゲンアクチベーターである、請求項 8 0 の方法。

【請求項 8 7】

組換えプラスミノーゲンアクチベーターがヒト組換え組織プラスミノーゲンアクチベーターである、請求項 8 6 の方法。

【請求項 8 8】

血管閉塞イベントが、心筋梗塞、卒中、一過性黒内障、大動脈弁狭窄、心臓狭窄、冠状狭窄、及び肺狭窄からなる群より選択される、請求項 4 5 の方法。 30

【請求項 8 9】

血管閉塞イベントが心筋梗塞である、請求項 8 8 の方法。

【請求項 9 0】

血管閉塞イベントが卒中である、請求項 8 8 の方法。

【請求項 9 1】

血管閉塞イベントが大動脈弁狭窄である、請求項 8 8 の方法。

【請求項 9 2】

血管閉塞イベントが心臓狭窄である、請求項 8 8 の方法。 40

【請求項 9 3】

血管閉塞イベントが冠状狭窄である、請求項 8 8 の方法。

【請求項 9 4】

血管閉塞イベントが肺狭窄である、請求項 8 8 の方法。

【請求項 9 5】

血栓溶解剤を心筋梗塞の症状の発現後約 0 ~ 約 6 時間の間に被検者へ投与する、請求項 8 9 の方法。

【請求項 9 6】

血栓溶解剤を心筋梗塞の症状の発現後約 0 ~ 約 1 時間の間に被検者へ投与する、請求項 8 9 の方法。 50

【請求項 97】

血栓溶解剤を卒中の症状の発現後約 0 ～ 約 3 時間の間に被検者へ投与する、請求項 90 の方法。

【請求項 98】

血栓溶解剤を卒中の症状の発現後約 0 ～ 約 1 時間の間に被検者へ投与する、請求項 90 の方法。

【請求項 99】

被検者が哺乳動物である、請求項 45 の方法。

【請求項 100】

哺乳動物がヒトである、請求項 99 の方法。

10

【請求項 101】

ヒトが血管閉塞イベントを発症するリスクにある、請求項 99 の方法。

【請求項 102】

ヒトが原発性血管閉塞イベントを有したことがある、請求項 99 の方法。

【請求項 103】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤を血栓溶解剤の投与に先立つ連続期間の間投与する、請求項 45 の方法。

【請求項 104】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の投与を血管閉塞イベント後約 6 ヶ月まで継続する、請求項 45 の方法。

20

【請求項 105】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の投与を被検者の一生の間継続する、請求項 45 の方法。

【請求項 106】

抗凝固薬、血小板凝集阻害剤、及びコルチコステロイドからなる群より選択される化合物の投与をさらに含んでなる、請求項 45 の方法。

【請求項 107】

抗凝固薬の投与をさらに含んでなる、請求項 45 の方法。

【請求項 108】

抗凝固薬がヘパリン又はワルファリンである、請求項 107 の方法。

30

【請求項 109】

血小板凝集阻害剤の投与をさらに含んでなる、請求項 45 の方法。

【請求項 110】

血小板凝集阻害剤が GPIIb / IIIa 阻害剤である、請求項 109 の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本出願は、米国仮出願番号 60 / 393, 297 (2002 年 7 月 2 日出願)、米国仮出願番号 60 / 393, 269 (2002 年 7 月 2 日出願)、米国仮出願番号 60 / 393, 199 (2002 年 7 月 2 日出願)、米国仮出願番号 60 / 393, 136 (2002 年 7 月 2 日出願)、米国仮出願番号 60 / 393, 258 (2002 年 7 月 2 日出願)、米国仮出願番号 60 / 393, 172 (2002 年 7 月 2 日出願)、及び米国仮出願番号 60 / 393, 296 (2002 年 7 月 2 日出願) に対する優先権を主張する。上記出願の本文全体は参照により本出願に組み込まれる。

40

【0002】

発明の分野

本発明は、血管閉塞イベントの治療又は予防のための組成物及び方法を提供する。より特定すると、本発明は、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤と組み合わせた血栓溶解剤の被検者への投与を含んでなる、血液閉塞イベントの治療又は予防のための組合せ療法へ向けられる。

50

【 0 0 0 3 】

背景技術

血液の凝固は、損傷又は外傷に対する身体の自然な反応の一部である。凝血塊形成は、凝固カスケードと呼ばれる一連のイベントに由来し、そこでの最終工程は、酵素トロンビンの形成を伴う。トロンピンは、循環フィブリノーゲンをフィブリン（血塊の不溶性の骨格となる網目様の構造）へ変換する。ホメオスタシスの一部として、血塊形成は、しばしば外傷へ応答する生命救助プロセスとなり、切断された血管構造からの血液の流出を阻止するのに役立つ。

【 0 0 0 4 】

しかしながら、外傷へ応答する血塊産生の生命救助プロセスは、体内の不適切な場所又は不適切なときに起こると、生命を脅かすことになり得る。例えば、血塊は、血管を塞ぎ、臓器や他の身体部分への血液の供給を止める場合がある。さらに、フィブリンの沈積は、血管の一部又は完全な狭窄の原因となり、血流の慢性的な減少をもたらす。同様に生命を脅かすのは、その元の部位から剥離して、循環系を通して流れ、離れた部位で遮断障害を引き起こす血塊である。そのような血塊は、塞栓として知られている。実のところ、病院での死亡全体のほぼ 50 % の原因が心臓発作、卒中、等のような血液凝固の病理であると推定されている。

【 0 0 0 5 】

血栓溶解剤での治療は、血管閉塞を治療するために利用される 1 つの手段である。現在米国で使用が承認されている血栓溶解剤は、いずれもプラスミノゲンアクチベーターである。プラスミノゲンアクチベーターはセリンプロテアーゼであり、プラスミノゲンのプラスミンへの変換を触媒することによってその薬理効果を発揮する。次いで、プラスミンは、凝血塊の不溶性フィブリンを可溶性の産物へ変換し、それにより血塊溶解を引き起こす。

【 0 0 0 6 】

血管閉塞症の治療に血栓溶解剤を使用することの利益は、数多くの臨床試験において十分証明されている。静脈内血栓溶解療法の 24 試験からのデータをプールして解析すると、死亡のリスクが 22 % 低下することが判明した (Yusuf et al., (1985) Eur. Heart J. 6: 556-85)。別の研究では、それぞれ 1,000 名より多い患者を無作為化した 9 つの対照無作為化試験より全数 58,600 名の患者からのデータをプールして解析した (「フィブリン溶解療法の試験 (Fibrinolytic Therapy Trialists')」(1994) Lancet 343: 311-22)。この研究において、1ヵ月後、血栓溶解療法は 18 % の死亡率低下に関連し、治療した 1,000 名の患者につき 18 名の命が救われたと翻案される。しかしながら、この利益は、治療した 1,000 名の患者につき 4 名の余分な卒中の代償で達成されたものである。利益は、年齢、性別、血圧、心拍数、急性心筋梗塞又は糖尿病の既往歴に関係なく認められた。

【 0 0 0 7 】

血管閉塞により少なくとも部分的に引き起こされるいくつかの状態に炎症成分が関与していることが知られている。例えば、N Eng. J. Med. (Apr. 3, 1997) に最近公表された研究は、数年間の低レベル炎症の後で、男性が心臓発作に 3 倍罹患しやすくなり、卒中に 2 倍なりやすくなることを見出した。この試験は、C 反応性タンパク質のレベルが正常範囲内にあるとみなされる 1,086 名の男性について評価した。研究者は、そのレベルがこの群の上方 25 % にある人々が、そのレベルが最も低い 25 % にある人々に比べて、6 ヶ月以上後で心臓発作に 3 倍罹患しやすく、卒中に 2 倍なりやすいことを見出したのである。アスピリンの利益は、このタンパク質の最高レベルの群において特に顕著であり、その抗炎症効果が心臓発作及び卒中の低下の原因となることを示唆した。

【 0 0 0 8 】

さらに、血管閉塞症を治療するために使用される処置に関連した再狭窄にも炎症成分が含まれることが知られている。動脈形成術及び動脈移植のような動脈の処置の間の動脈壁への損傷は、サイトカインのような好炎症化合物のマクロファージからの放出をもたらす

10

20

30

40

50

。

【0009】

再狭窄の炎症成分のために、いくつかの抗炎症剤が使用されてきた。例えば、Rab et al. (J. Am Coll. Cardiol., 18: 1524-1528, 1991) は、ステントを受けている患者へコルヒチンを伴うか又は伴わずにグルココルチコイドを投与して、冠動脈瘤の発生の増加を報告した。Valero et al. (J. Cardiovasc. Pharmacol., 31: 513-519, 1998) は、ヒドロコチゾン負荷ミクロスフェアを血管形成術の間にウサギの動脈壁へ導入した。彼らは、血管内膜過形成の有意な低下にヒドロコチゾン負荷ミクロスフェアが関連していることを報告した。Strecker et al. (Cardiovasc. Intervent. Radiol., 21: 487-496, 1998) は、デキサメタゾンでコートしたステントが、非コートステントに比較した場合、イヌにおいて、低下した新血管内膜過形成を示すと報告した。対照的に、Lee et al. (Am. Heart J., 138: 304, 1999) は、冠ステント導入の前に静脈内メチルプレドニゾロンで単回量の前処置をしても、6ヶ月での最小内腔径の変化に影響を及ぼさないと報告した。

10

【0010】

再狭窄を減少させるために、非ステロイド性抗炎症薬も使用されてきた。Chaldakov (Med. Hypotheses, 37: 74-75, 1992) は、血管形成術後の冠再狭窄を減らすために、抗炎症剤のスルファサラジン、グリセオフルビン及びコルヒチンの使用を提唱した。Huang et al. (Eur. J. Pharmacol., 221: 381-384, 1992) は、Curcuma longa 由来の抗炎症剤であるクルクミンが血管平滑筋細胞の増殖を *in vitro* で抑制することを報告した。Ishiwata et al. (J. Am. Coll. Cardiol. 35: 1331-1337, 2000) は、経口投与したN-(3, 4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸(トラニラスト)がステント移植したブタ動脈において再狭窄のより低い比率をもたらすことを報告した。対照的に、Grinstead et al. (Coron. Artery Dis. 4: 277-281, 1993) は、抗炎症及び抗増殖特性がある合成炭水化物の塩酸アニプリロースの経口投与がブタの再狭窄モデルにおいて冠血管内膜の増殖を妨げないことを見出した。

20

【0011】

炎症の治療に利用される最近の1つの発見は、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤として知られる薬剤の群である。シクロオキシゲナーゼ-2の阻害剤は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)として知られる薬剤群のサブクラスである。NSAIDは、プロスタグランジン誘発性の疼痛と炎症プロセスに関連した腫脹を抑制することに活性があるが、炎症プロセスに関連しない他のプロスタグランジン調節プロセスに影響を及ぼすことにも活性がある。従って、ほとんどの一般的なNSAIDの高用量の使用は、その治療ポテンシャルを制限する、生命を脅かす潰瘍を含め、重篤な副作用をもたらす場合がある。NSAIDに代わるものはコルチコステロイドの使用であるが、これには、特に長期療法に関連する場合、さらに強烈な副作用がある。

30

【0012】

これまでのNSAIDには、酵素シクロオキシゲナーゼ(COX)が含まれるヒトのアラキドン酸/プロスタグランジン経路にある諸酵素を阻害することによってプロスタグランジンの産生を妨げることが見出されている。COX酵素に2つのイソ型が存在し、第一のCOX-1は生理学的機能に関与して、第二のCOX-2は炎症組織において誘導されるという最近の発見により、新たなアプローチが生まれた。従来のNSAIDがこの酵素の両方の型を妨害するのに対し、炎症に関連して誘導されるCOX-2酵素の同定により、炎症をより効果的に抑制して、強烈な副作用をより少なくてより弱く産生する、実現可能な阻害の標的が提供された。

40

【0013】

シクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害する化合物は、米国特許第5,380,738; 5,344,991; 5,393,790; 5,434,178; 5,474,995; 5,510,368号とWO文書、WO96/06840、WO96/03388、WO96/03387、WO96/19469、WO96/25405、WO95/15316、WO94/15932、WO94/27980、WO95/00501、WO9

50

4 / 1 3 6 3 5、WO 9 4 / 2 0 4 8 0、及び WO 9 4 / 2 6 7 3 1 に記載されている。
 [ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミドは、シクロオキシゲナーゼ - 2 の阻害剤として記載され、前臨床及び臨床の試験において副作用が少なく、炎症、関節炎、及び疼痛の治療に有望であることを示した。血管系疾患の炎症を治療することへのその使用が、米国特許第 5, 4 6 6, 8 2 3 号に記載されている。心臓血管系に関連した疾患を予防することへのその使用は、同時出願中の米国特許出願 0 9 / 4 0 2, 6 3 4 号に記載されている。

【0014】

現在、血栓溶解療法及び血管形成術に続く再閉塞、一過性虚血発作、並びに多様な他の血管閉塞障害のリスクがある多数の人々のために、凝血塊形成への改善された治療が希求されている。本発明は、COX - 2 選択阻害剤と血栓溶解剤、より特定するとプラスミノゲンアクチベーターを含んでなる組合せ療法を提供することによって上記の課題に対処する。組合せ療法の一部として投与するとき、COX - 2 選択阻害剤は、血栓溶解剤と一緒に、血栓溶解剤又は COX - 2 選択阻害剤のいずれか単独の投与に比べて、強められた治療オプションを提供する。

10

【0015】

発明の要約

本発明のいくつかの側面の中で提供されるのは、血管閉塞イベントの被検者における治療又は予防のための方法及び組成物である。該組成物はシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤と血栓溶解剤を含み、該方法はシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグと血栓溶解剤を被検者へ投与することを含む。

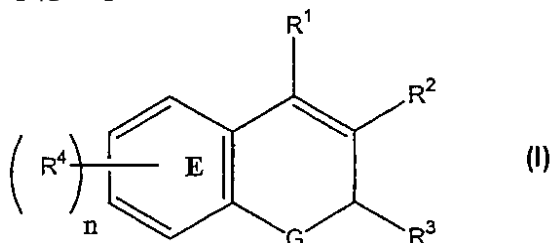
20

【0016】

1 つの態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、式：

【0017】

【化 1】



30

【0018】

[式中、n は、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

式中、G は、O、S 又は NR^a であり；

ここで R^a は、アルキルであり；

式中、 R^1 は、H 及びアリールからなる群より選択され；

式中、 R^2 は、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

式中、 R^3 は、アルキルチオ、ニトロ及びアルキルスルホニルより選択される 1 以上の基で随意に置換される、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリールからなる群より選択され；そして

40

式中、それぞれの R^4 は、独立して、H、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシアリールカルボニル、ニトロアリール、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロアリール、アラルキルカルボニル

50

、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群より選択される；

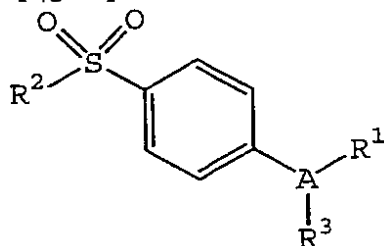
又は、式中、 R^4 は、それが付く炭素原子と環 E の残りと一緒にナフチル基を形成する
] の化合物、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグを含む。

【0019】

別の態様において、シクロオキシゲナーゼ選択阻害剤、又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグは、式：

【0020】

【化2】



【0021】

[式中、A は、一部不飽和又は不飽和のヘテロシクリルと一部不飽和又は不飽和の炭素環式環からなる群より選択され；

式中、 R^1 は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからなる群より選択され、ここで R^1 は、置換可能な位置で、アルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシ及びアルキルチオより選択される 1 以上の基で随意に置換され；

式中、 R^2 は、メチル又はアミノからなる群より選択され；そして

式中、 R^3 は、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラールキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラールキルカルボニル、アラールケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラールキルチオアルキル、アラールコキシアルキル、アルコキシアラールコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラールコキシ、アリールチオ、アラールキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルより選択される基からなる群より選択される] の化合物を含む。

【0022】

なお別の態様において、血栓溶解剤は、プラスミノーゲンアクチベーターを含む。

別の態様において、プラスミノーゲンアクチベーターは、ストレプトキナーゼ、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、アルテプラーゼ、レテプラーゼ、及びテネクテプラーゼか

10

20

30

40

50

らなる群より選択される。

【0023】

さらなる態様では、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを血栓溶解剤の投与に先立って始まる連続期間の間投与する。

なおさらなる態様では、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグを血栓溶解剤の投与の開始と同じ日に始まり、血栓溶解剤の投与の終了後の期間まで延びる連続期間の間投与する。

【0024】

略号と定義

用語「血管閉塞イベント」には、血管、ステント又は血管移植片の一部閉塞（狭小化が含まれる）又は完全閉塞が含まれる。血管閉塞イベントは、血栓性又は血栓塞栓性のイベントとそれらが生み出す血管閉塞障害若しくは状態が含まれることを企図する。このように、血管閉塞イベントは、血小板凝集の結果としてのみ引き起こされるものを除き、血栓性又は血栓塞栓性のイベントより一部又は全体の血管閉塞をもたらすすべての血管閉塞障害が含まれることを企図している。

【0025】

用語「血栓性イベント」又は「血栓塞栓性イベント」には、限定されないが、ステント及び移植片血栓症が含まれる動脈血栓症、心臓内血栓症、冠動脈血栓症、心臓弁血栓症、肺血栓症、及び静脈血栓症が含まれる。心臓内血栓症は、心臓中の血栓症である。肺血栓症は、肺中の血栓症である。動脈血栓症は、動脈中の血栓症である。冠動脈血栓症は、冠動脈における閉塞性血栓の発生であり、突然死や心筋梗塞をしばしば引き起こす。静脈血栓症は、静脈中の血栓症である。心臓弁血栓症は、心臓弁上の血栓症である。ステント血栓症は、血管ステントより生じる、及び/又はその近傍に存在する血栓症である。移植片血栓症は、埋め込まれた移植片、特に血管移植片より生じる、及び/又はその近傍に存在する血栓症である。本明細書に使用される「血栓性イベント」は、局所の血栓性イベントと体内のどこかで発生する遠位の血栓性イベント（例、例えば、塞栓性卒中のような血栓塞栓性イベント）の両方が含まれることを意味する。

【0026】

用語「予防」には、被検者において臨床的に明白な血管閉塞イベントの発症を完全に予防すること、又は前臨床的に明白な段階の血管閉塞イベントの発症を予防することのいずれかが含まれる。この定義には、予防的治療が含まれる。

【0027】

本明細書に使用する用語「阻害」は、本発明の適用の非存在時に起こる血管閉塞イベントに比較して、その重症度が減少することを意味する。

句「治療有効」は、代替りの療法に典型的に関連する有害な副作用を回避する一方で、障害重症度と発症頻度において無処置又は各薬剤単独での治療に優る改善という目標を達成する各薬剤の量を適格とすることを企図する。

【0028】

用語「被検者」には、治療の目的のために、血管閉塞イベントに罹りやすいあらゆるヒト又は動物の被検者が含まれる。被検者は、家畜の種、実験動物種、動物園の動物、又は伴侶動物であってよい。1つの態様において、被検者は哺乳動物である。好ましい態様において、哺乳動物はヒトである。

【0029】

用語「シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤」は、シクロオキシゲナーゼ - 1 の有意な阻害を伴わずにシクロオキシゲナーゼ - 2 を阻害することが可能な化合物を意味する。好ましくは、それには約 0.2 マイクロモル濃度未満のシクロオキシゲナーゼ - 2 IC₅₀ を有し、そしてまた、シクロオキシゲナーゼ - 1 阻害に対するシクロオキシゲナーゼ - 2 阻害の選択比が少なくとも 50、そしてより好ましくは少なくとも 100 である化合物が含まれる。なおより好ましくは、該化合物は、約 1 マイクロモル濃度より大きい、そしてより好ましくは 10 マイクロモル濃度より大きいシクロオキシゲナーゼ - 1 IC₅₀

を有する。本方法に使用する、アラキドン酸の代謝におけるシクロオキシゲナーゼ経路の阻害剤は、多様な機序を介して酵素活性を阻害することができる。例を挙げると、そして制限なしに言えば、本明細書に記載の方法に使用する阻害剤は、酵素の基質として作用することによって酵素活性を直接遮断することができる。

【0030】

用語「ヒドリド」は、単水素原子(H)を意味する。このヒドリド基は、例えば、酸素原子へ付いてヒドロキシル基となっても、2つのヒドリド基が炭素原子へ付いてメチレン($-CH_2-$)基となってもよい。

【0031】

単独でも、又は「ハロアルキル」、「アルキルスルホニル」、「アルコキシアリル」及び「ヒドロキシアリル」のように他の用語内で使用される場合、用語「アルキル」には、1～約20の炭素原子、又は、好ましくは1～約12の炭素原子を有する直鎖、環式又は分岐鎖の基が含まれる。より好ましいアルキル基は、1～約10の炭素原子を有する低級アルキル基である。最も好ましいのは、1～約6の炭素原子を有する低級アルキル基である。そのような基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、等が含まれる。

10

【0032】

用語「アルケニル」には、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、2～約20の炭素原子、又は、好ましくは2～約12の炭素原子の直鎖又は分岐鎖の基が含まれる。より好ましいアルケニル基は、2～約6の炭素原子を有する「低級アルケニル」基である。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニル及び4-メチルブテニルが含まれる。

20

【0033】

用語「アルキニル」には、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、2～約20の炭素原子、又は、好ましくは2～約12の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の基を意味する。より好ましいアルキニル基は、2～約10の炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。最も好ましいのは、2～約6の炭素原子を有する低級アルキニル基である。こうした基の例には、プロパルジル、ブチニル、等が含まれる。

【0034】

用語「アルケニル」、「低級アルケニル」には、「シス(cis)」及び「トランス(trans)」配向、あるいは、「E」及び「Z」配向を有する基が含まれる。用語「シクロアルキル」には、3～12の炭素原子を有する飽和炭素環式基が含まれる。より好ましいシクロアルキル基は、3～約8の炭素原子を有する「低級シクロアルキル」基である。そのような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが含まれる。

30

【0035】

用語「シクロアルケニル」には、3～12の炭素原子を有する一部不飽和の炭素環式基が含まれる。より好ましいシクロアルケニル基は、4～約8の炭素原子を有する「低級シクロアルケニル」基である。そのような基の例には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、及びシクロヘキセニルが含まれる。

40

【0036】

用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素のようなハロゲンを意味する。

用語「ハロアルキル」には、ある1つ以上のアルキル炭素原子が上記に定義されるハロで置換されている基が含まれる。特に含まれるのは、モノハロアルキル、ジハロアルキル及びポリハロアルキルの基である。モノハロアルキル基は、例えば、該基の内部にヨード、プロモ、クロロ又はフルオロ原子のいずれか1つを有することができる。ジハロ及びポリハロアルキル基は、2以上の同じハロ原子を有しても、異なるハロ基の組合せを有してもよい。「低級ハロアルキル」には、1～6の炭素原子を有する基が含まれる。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチ

50

ル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが含まれる。

【0037】

用語「ヒドロキシアシル」には、1～約10の炭素原子を有し、そのどの1つが1以上のヒドロキシル基で置換されてもよい、直鎖又は分岐鎖のアシル基が含まれる。より好ましいヒドロキシアシル基は、1～6の炭素原子と1以上のヒドロキシル基を有する「低級ヒドロキシアシル」基である。そのような基の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル及びヒドロキシヘキシルが含まれる。

10

【0038】

用語「アルコキシ」及び「アシルオキシ」には、1～約10の炭素原子のアシル部分をそれぞれ有する、直鎖又は分岐鎖のオキシ含有基が含まれる。より好ましいアルコキシ基は、1～6の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。そのような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びtert-ブトキシが含まれる。

【0039】

用語「アルコキシアシル」には、1以上のアルコキシ基がアシル基へ付いて、即ち、モノアルコキシアシル及びジアルコキシアシル基となるアシル基が含まれる。「アルコキシ」基は、フルオロ、クロロ又はブロモのような1以上のハロ原子でさらに置換されて、ハロアルコキシ基となってよい。より好ましいハロアルコキシ基は、1～6の炭素原子と1以上のハロ基を有する「低級ハロアルコキシ」基である。そのような基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ及びフルオロプロポキシが含まれる。

20

【0040】

用語「アリール」は、単独で、又は組み合わせて、1、2又は3つの環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、ここでそのような環は、懸垂的な(pendent)やり方で一緒に付いても、縮合してもよい。用語「アリール」には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダン及びビフェニルのような芳香族基が含まれる。アリール部分はまた、置換可能な位置において、アシル、アルコキシアシル、アシルアミノアシル、カルボキシアシル、アルコキスカルボニルアシル、アミノカルボニルアシル、アルコキシ、アラルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、ハロ、ニトロ、アシルアミノ、アシル、シアノ、カルボキシ、アミノカルボニル、アルコキスカルボニル及びアラルコキスカルボニルより独立して選択される1以上の置換基で置換される場合がある。

30

【0041】

用語「ヘテロシクリル」には、飽和、一部飽和及び不飽和のヘテロ原子含有環状基が含まれ、ここでヘテロ原子は、窒素、イオウ及び酸素より選択される場合がある。飽和ヘテロシクリル基の例には、1～4の窒素原子を含有する飽和の3～6員ヘテロ単環式基(例、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、等)；1～2の酸素原子と1～3の窒素原子を含有する飽和の3～6員ヘテロ単環式基(例、モルホリニル、等)；1～2のイオウ原子と1～3の窒素原子を含有する飽和の3～6員ヘテロ単環式基(例、チアゾリジニル、等)が含まれる。一部不飽和ヘテロシクリル基の例には、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン及びジヒドロチアゾールが含まれる。

40

【0042】

用語「ヘテロアリール」には、不飽和ヘテロシクリル基が含まれる。「ヘテロアリール」基とも呼ばれる不飽和ヘテロシクリル基の例には、1～4の窒素原子を含有する不飽和の3～6員ヘテロ単環式基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(例、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、等)、テトラゾリル(例、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、等)、等；1～5の窒素原子を含有する不飽和の縮合ヘテロシクリル基、例えば、インドリル、イソイ

50

ンドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル（例、テトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニル、等）、等；酸素原子を含有する不飽和の3～6員ヘテロ単環式基、例えば、ピラニル、フリル、等；イオウ原子を含有する不飽和の3～6員ヘテロ単環式基、例えば、チエニル、等；1～2の酸素原子と1～3の窒素原子を含有する不飽和の3～6員ヘテロ単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、等）、等；1～2の酸素原子と1～3の窒素原子を含有する不飽和の縮合ヘテロシクリル基（例、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、等）；1～2のイオウ原子と1～3の窒素原子を含有する不飽和の3～6員ヘテロ単環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル（例、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、等）、等；1～2のイオウ原子と1～3の窒素原子を含有する不飽和の縮合ヘテロシクリル基（例、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、等）、等が含まれる。この用語には、ヘテロシクリル基がアリール基と縮合している基も含まれる。そのような縮合二環式基の例には、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、等が含まれる。前記「ヘテロシクリル基」は、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、オキソ、アミノ及びアルキルアミノのような1～3の置換基を有してよい。

10

【0043】

用語「アルキルチオ」には、二価のイオウ原子へ付く、1～約10の炭素原子の直鎖又は分岐鎖アルキル基を含有する基が含まれる。より好ましいアルキルチオ基は、1～6の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルチオ」基である。そのような低級アルキルチオ基の例は、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ及びヘキシルチオである。

20

【0044】

用語「アルキルチオアルキル」には、2価のイオウ原子を介して1～約10の炭素原子のアルキル基へ付くアルキルチオ基を含有する基が含まれる。より好ましいアルキルチオアルキル基は、1～6の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルチオアルキル」基である。そのような低級アルキルチオアルキル基の例には、メチルチオメチルが含まれる。

【0045】

用語「アルキルスルフィニル」には、二価の-S(=O)-基へ付く、1～10の炭素原子の直鎖又は分岐鎖アルキル基を含有する基が含まれる。より好ましいアルキルスルフィニル基は、1～6の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルスルフィニル」基である。そのような低級アルキルスルフィニル基の例には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ブチルスルフィニル及びヘキシルスルフィニルが含まれる。

30

【0046】

用語「スルホニル」は、単独で使用しても、又はアルキルスルホニルのように他の用語へ連結して使用しても、それぞれ二価の-SO₂-基を意味する。「アルキルスルホニル」には、スルホニル基へ付くアルキル基が含まれ、ここでアルキルは上記のように定義される。より好ましいアルキルスルホニル基は、1～6の炭素原子を有する「低級アルキルスルホニル」基である。そのような低級アルキルスルホニル基の例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル及びプロピルスルホニルが含まれる。「アルキルスルホニル」基は、フルオロ、クロロ又はブロモのような1以上のハロ原子でさらに置換されて、ハロアルキルスルホニル基となってもよい。用語「スルファミル」、「アミノスルホニル」及び「スルホンアミジル」は、NH₂ O₂ S-を意味する。

40

【0047】

用語「アシル」は、有機酸からのヒドロキシルの除去後の残基により提供される基を意味する。そのようなアシル基の例には、アルカノイル及びアロイル基が含まれる。そのような低級アルカノイル基の例には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、トリフルオロアセチル

50

が含まれる。

【 0 0 4 8 】

用語「カルボニル」は、単独で使用しても、「アルコキシカルボニル」のように、他の用語とともに使用しても、 $-(C=O)-$ を意味する。

用語「アロイル」には、上記に定義されるようなカルボニル基と一緒のアリール基が含まれる。アロイルの例には、ベンゾイル、ナフトイル、等が含まれ、前記アロイル中のアリールは、さらに置換される場合がある。

【 0 0 4 9 】

用語「カルボキシ」又は「カルボキシル」は、単独で使用しても、「カルボキシアルキル」のように、他の用語とともに使用しても、 $-CO_2H$ を意味する。

用語「カルボキシアルキル」には、カルボキシ基で置換されたアルキル基が含まれる。より好ましいのは、上記に定義されたような低級アルキル基が含まれ、アルキル基においてハロでさらに置換される場合がある、「低級カルボキシアルキル」である。そのような低級カルボキシアルキル基の例には、カルボキシメチル、カルボキシエチル及びカルボキシプロピルが含まれる。

【 0 0 5 0 】

用語「アルコキシカルボニル」は、酸素原子を介してカルボニル基へ付く、上記に定義されるようなアルコキシ基を含有する基を意味する。より好ましいのは、1～6の炭素有するアルキル部分のある「低級アルコキシカルボニル」基である。そのような低級アルコキシカルボニル（エステル）基の例には、置換又は未置換のメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル及びヘキシルオキシカルボニルが含まれる。

【 0 0 5 1 】

用語「アルキルカルボニル」、「アリールカルボニル」及び「アラルキルカルボニル」には、カルボニル基へ付く、上記に定義されるようなアルキル、アリール及びアラルキル基を有する基が含まれる。そのような基の例には、置換又は未置換のメチルカルボニル、エチルカルボニル、フェニルカルボニル及びベンジルカルボニルが含まれる。

【 0 0 5 2 】

用語「アラルキル」には、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチル、及びジフェニルエチルのようなアリール置換アルキル基が含まれる。前記アラルキル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル及びハロアルコキシでさらに置換される場合がある。用語「ベンジル」及び「フェニルメチル」は、相互交換可能である。

【 0 0 5 3 】

用語「ヘテロシクリルアルキル」には、ピロリジニルメチルのような、飽和及び一部不飽和のヘテロシクリル置換アルキル基と、ピリジニルメチル、キノリルメチル、チエニルメチル、フリルエチル、及びキノリルエチルのようなヘテロアリール置換アルキル基が含まれる。前記ヘテロアラルキル中のヘテロアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル及びハロアルコキシでさらに置換される場合がある。

【 0 0 5 4 】

用語「アラルコキシ」には、酸素原子を介して他の基へ付くアラルキル基が含まれる。

用語「アラルコキシアルキル」には、酸素原子を介してアルキル基へ付くアラルコキシ基が含まれる。

【 0 0 5 5 】

用語「アラルキルチオ」には、イオウ原子へ付くアラルキル基が含まれる。

用語「アラルキルチオアルキル」には、イオウ原子を介してアルキル基へ付くアラルキルチオ基が含まれる。

【 0 0 5 6 】

用語「アミノアルキル」には、1以上のアミノ基で置換されたアルキル基が含まれる。より好ましいのは、「低級アミノアルキル」基である。そのような基の例には、アミノメ

10

20

30

40

50

チル、アミノエチル、等が含まれる。

【0057】

用語「アルキルアミノ」は、1又は2のアルキル基で置換されたアミノ基を意味する。好ましいのは、1～6の炭素原子を有するアルキル部分を有する「低級N-アルキルアミノ」基である。好適な低級アルキルアミノは、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、等のようなモノ若しくはジアルキルアミノであり得る。

【0058】

用語「アリールアミノ」は、N-フェニルアミノのような、1又は2のアリール基で置換されたアミノ基を意味する。「アリールアミノ」基は、この基のアリール環部分でさらに置換される場合がある。

10

【0059】

用語「アラルキルアミノ」には、アミノ窒素原子を介して他の基へ付くアラルキル基が含まれる。用語「N-アリールアミノアルキル」及び「N-アリール-N-アルキルアミノアルキル」は、それぞれ、1つのアリール基、又は1つのアリールと1つのアルキル基で置換されたアミノ基を意味し、該アミノ基はアルキル基へ付く。そのような基の例には、N-フェニルアミノメチルとN-フェニル-N-メチルアミノメチルが含まれる。

【0060】

用語「アミノカルボニル」は、式： $-C(=O)NH_2$ のアミド基を意味する。

用語「アルキルアミノカルボニル」は、アミノ窒素原子において1又は2のアルキル基で置換されたアミノカルボニル基を意味する。好ましいのは、「N-アルキルアミノカルボニル」、「N,N-ジアルキルアミノカルボニル」基である。より好ましいのは、上記に定義されるような低級アルキル部分のある「低級N-アルキルアミノカルボニル」「低級N,N-ジアルキルアミノカルボニル」基である。

20

【0061】

用語「アルキルアミノアルキル」には、アミノアルキル基へ付く1以上のアルキル基を有する基が含まれる。

用語「アリールオキシアルキル」には、二価酸素原子を介してアルキル基へ付くアリール基を有する基が含まれる。

【0062】

用語「アリールチオアルキル」には、二価イオウ原子を介してアルキル基へ付くアリール基を有する基が含まれる。

30

【0063】

好ましい態様の説明

本発明は、治療有効量の血栓溶解剤と組み合わせた治療有効量のCOX-2選択阻害剤の被検者への投与を含んでなる組合せ療法を提供する。この組合せ療法を使用して、血管閉塞イベントを治療又は予防し、血管中での炎症を阻害し、血管閉塞に関連した障害を治療又は予防する。組合せ療法の一部として投与されるとき、COX-2選択阻害剤は、血栓溶解剤と一緒に、血栓溶解剤又はCOX-2選択阻害剤のいずれか単独の投与に比べて、強められた治療オプションを提供する。

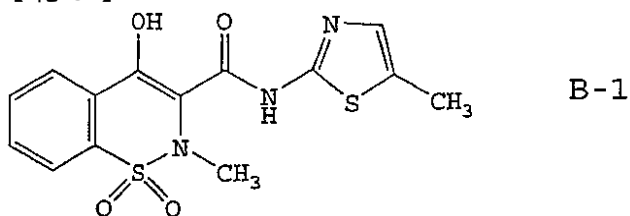
40

【0064】

どのシクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤又はそのプロドラッグ又は製剤的に許容される塩も、本発明の組成物に利用してよい。1つの態様において、シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤は、例えば、シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤、メロキシカム：式B-1(CAS登録番号：71125-38-7)又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグであり得る。

【0065】

【化 3】



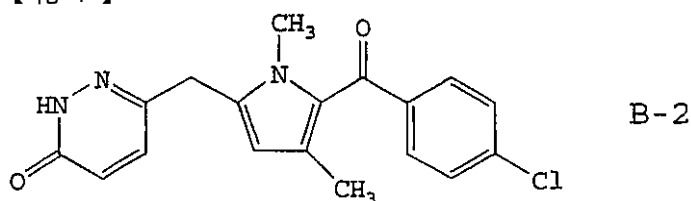
【0066】

なお別の態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤である 6 - [[5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] メチル] - 3 (2 H) - ピリダジノン、式 B - 2 (C A S 登録番号 : 1 7 9 3 8 2 - 9 1 - 3) 又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグである。

10

【0067】

【化 4】



20

【0068】

好ましい態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、好ましくは、置換ベンゾピラン又は置換ベンゾピラン類似体であるクロメン構造群のものであり、さらにより好ましくは、以下に示す一般式 I を有し、表 1 に開示する構造を、例として限定でなく保有する、置換ベンゾチオピラン、ジヒドロキノリン、又はジヒドロナフタレンからなる群より選択されるものであり、そのジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ化合物、互変異性体、塩、エステル、アミド及びプロドラッグが含まれる。さらに、本方法の実施に有用なベンゾピランシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、そのまま参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 6 , 0 3 4 , 2 5 6 及び 6 , 0 7 7 , 8 5 0 号に記載される。

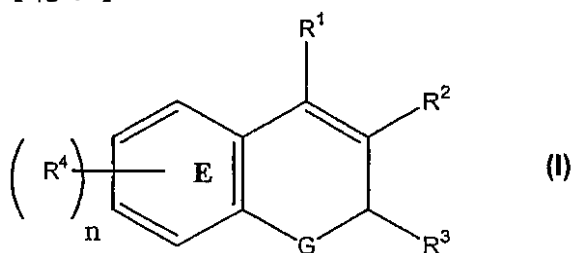
30

【0069】

1 つの態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、クロメン構造群のものであり、式 I :

【0070】

【化 5】



40

【0071】

[式中、n は、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

式中、G は、O、S 又は NR^a であり；

ここで R^a は、アルキルであり；

式中、 R^1 は、H 及びアリールからなる群より選択され；

式中、 R^2 は、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

50

式中、 R^3 は、アルキルチオ、ニトロ及びアルキルスルホニルより選択される 1 以上の基で随意に置換される、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリールからなる群より選択され；そして

式中、それぞれの R^4 は、独立して、H、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシアリールカルボニル、ニトロアリール、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロアリール、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群より選択される；

10

又は、式中、 R^4 は、それが付く炭素原子と環 E の残りと一緒にナフチル基を形成する]により表されるか、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグである。

【0072】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤はまた：

n が、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

G が、O、S 又は NR^b であり；

20

R^1 が H であり；

R^b がアルキルであり；

R^2 が、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

R^3 が、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリールからなる群より選択され、ここでハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル及びアリールは、それぞれ独立して、アルキルチオ、ニトロ及びアルキルスルホニルからなる群より選択される 1 以上の基で随意に置換され；そして

それぞれの R^4 が、独立して、ヒドリド、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロアリール、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群より選択されるか；又は、 R^4 が環 E と一緒にナフチル基を形成する、式 (I) の化合物又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル又はプロドラッグであり得る。

30

【0073】

さらなる態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤はまた：

n が、0、1、2、3 又は 4 である整数であり；

G が、酸素又はイオウであり；

R^1 が H であり；

R^2 が、カルボキシル、低級アルキル、低級アラルキル又は低級アルコキシカルボニルであり；

R^3 が、低級ハロアルキル、低級シクロアルキル又はフェニルであり；そして

それぞれの R^4 が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、5 員のヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、6 員のヘテロ

40

50

アリールアルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、5員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、6員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、低級アルキルスルホニル、随意に置換されるフェニル、低級アラルキルカルボニル、又は低級アルキルカルボニルであるか；又は、

R^4 は、それが付く炭素原子と環Eの残りと一緒にナフチル基を形成する、式(I)の化合物又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル又はプロドラッグであり得る。

【0074】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤はまた、

R^2 がカルボキシルであり；

R^3 が低級ハロアルキルであり；そして

それぞれの R^4 が、H、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルキルアミノ、アミノ、アミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、5員のヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、6員のヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、低級アルキルスルホニル、6員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、随意に置換されるフェニル、低級アラルキルカルボニル、又は低級アルキルカルボニルであるか；又は、 R^4 は、環Eと一緒にナフチル基を形成する、式(I)の化合物又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル又はプロドラッグであり得る。

【0075】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤はまた、

n が、0、1、2、3又は4である整数であり；

R^3 が、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルであり；そして

それぞれの R^4 が、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-フェニルメチルアミノスルホニル、N-フェニルエチルアミノスルホニル、N-(2-フリルメチル)アミノスルホニル、ニトロ、N,N-ジメチルアミノスルホニル、アミノスルホニル、N-メチルアミノスルホニル、N-エチルスルホニル、2,2-ジメチルエチルアミノスルホニル、N,N-ジメチルアミノスルホニル、N-(2-メチルプロピル)アミノスルホニル、N-モルホリノスルホニル、メチルスルホニル、ベンジルカルボニル、2,2-ジメチルプロピルカルボニル、フェニルアセチル又はフェニルであるか；又は、 R^4 は、それが付く炭素原子と環Eの残りと一緒にナフチル基を形成する、式(I)の化合物又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル又はプロドラッグであり得る。

【0076】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤はまた：

n が、0、1、2、3又は4である整数であり；

R^3 が、トリフルオロメチル又はペンタフルオロエチルであり；そして

それぞれの R^4 が、独立して、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、N-フェニルメチルアミノスルホニル、N-フェニルエチルアミノスルホニル、N-(2-フリルメチル)アミノスルホニル、N,N-ジメチルアミノスルホニル、N-メチルアミノスルホニル、N-(2,2-ジメチルエチル)アミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、2-メチルプロピルアミノスルホニル、N-モルホリノスルホニル、メチルスルホニル、ベンジルカルボニル、又はフェニルであるか；又は、 R^4 は、それが付く炭素原子と環Eの残りと一緒にナフチル基を形成する、式(I)の化合物又はその異

10

20

30

40

50

性体、製剤的に許容される塩、エステル又はプロドラッグであり得る。

【 0 0 7 7 】

なお別の態様において、本発明の方法に関連して使用されるシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤はまた：

$n = 4$ であり；

G が O 又は S であり；

R^1 が H であり；

R^2 が CO_2H であり；

R^3 が低級ハロアルキルであり；

R^9 に対応する第一の R^4 が、ヒドリド又はハロであり；

R^{10} に対応する第二の R^4 が、H、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルコキシ、低級アラキルカルボニル、低級ジアルキルアミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、低級アラキルアミノスルホニル、低級ヘテロアラキルアミノスルホニル、5 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル、又は 6 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニルであり；

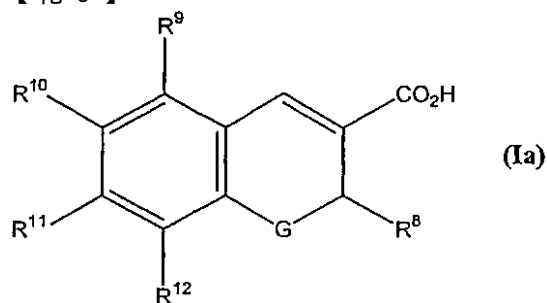
R^{11} に対応する第三の R^4 が、H、低級アルキル、ハロ、低級アルコキシ、又はアリールであり；そして

R^{12} に対応する第四の R^4 が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、及びアリールであり；

ここで式 (I) は、式 (Ia)：

【 0 0 7 8 】

【 化 6 】



【 0 0 7 9 】

により表されるか、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグである、式 (I) の構造を有する化合物又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグであり得る。

【 0 0 8 0 】

本発明の方法に関連して使用されるシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤はまた：

R^8 が、トリフルオロメチル又はペンタフルオロエチルであり；

R^9 が、H、クロロ、又はフルオロであり；

R^{10} が、H、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、ベンジルカルボニル、ジメチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、フェニルエチルアミノスルホニル、メチルプロピルアミノスルホニル、メチルスルホニル、又はモルホリノスルホニルであり；

R^{11} が、H、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、クロロ、メトキシ、ジエチルアミノ、又はフェニルであり；そして

R^{12} が、H、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、又はフェニルである、式 (Ia) の構造を有する化合物又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグであり得る。

【 0 0 8 1 】

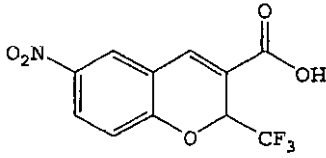
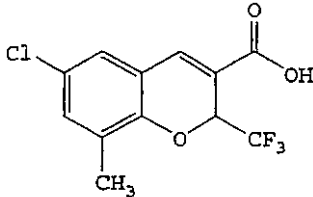
代表的なクロメンシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の例を以下の表 1 に図示する。

表 1

態様としてのクロメンシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の例

【 0 0 8 2 】

【 表 1 】

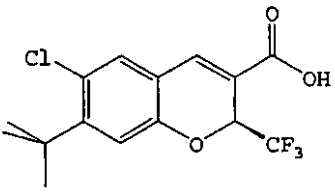
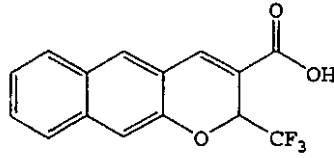
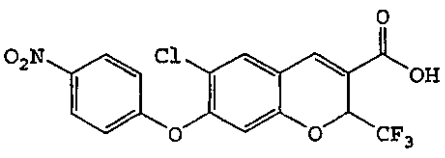
化合物番号	構造式
B-3	 6-ニトロ-2-トリフルオロメチル-2H-1- ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-4	 6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル -2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

20

【 0 0 8 3 】

【表 2】

化合物番号	構造式
B-5	 ((S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-6	 2-トリフルオロメチル-2H-ナフト [2,3-b]ピラン-3-カルボン酸
B-7	 6-クロロ-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

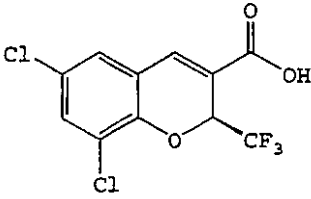
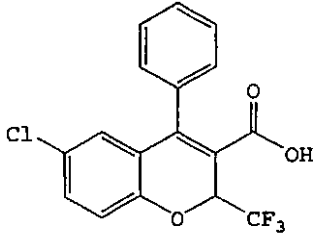
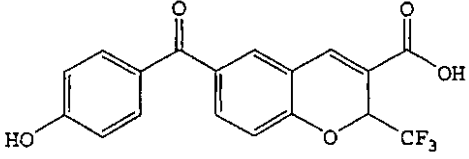
10

20

30

【 0 0 8 4 】

【表 3】

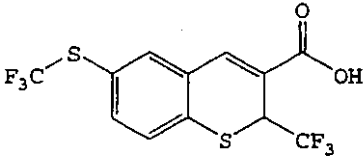
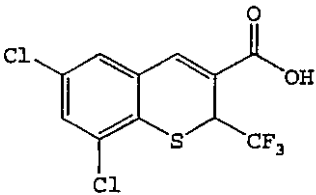
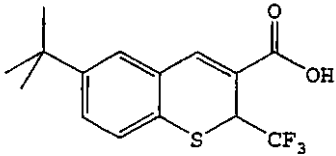
化合物番号	構造式
B-8	 (S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル) -2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-9	 6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-4-フェニル -2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-10	 6-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル) -2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

20

30

【表 4】

化合物番号	構造式
B-11	 2-(トリフルオロメチル)-6-[(トリフルオロメチル チオ)]-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸
B-12	 6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル -2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸
B-13	 6-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル) -2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

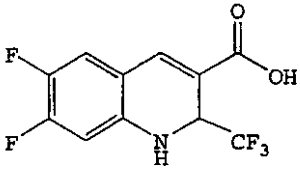
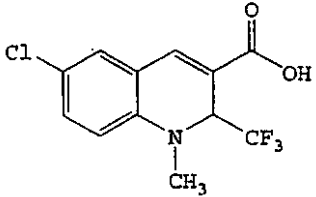
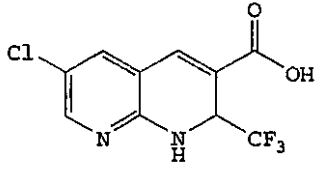
10

20

30

【 0 0 8 6 】

【表 5】

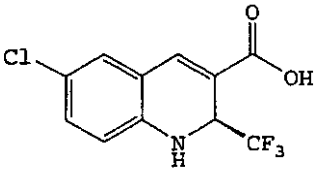
化合物番号	構造式
B-14	 6,7-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボン酸
B-15	 6-クロロ-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボン酸
B-16	 6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸

10

20

30

【表 6】

化合物番号	構造式
B-17	 《S》-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-トリフルオロ メチル-3-キノリンカルボン酸

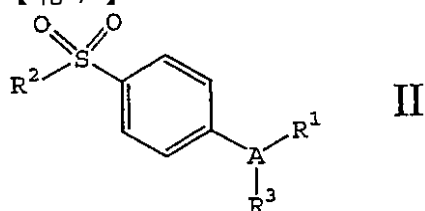
10

【0088】

さらなる好ましい態様において、シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、式 I I :

【0089】

【化 7】



20

【0090】

[式中、A は、一部不飽和又は不飽和のヘテロシクリルと一部不飽和又は不飽和の炭素環式環からなる群より選択され；

式中、R¹ は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからなる群より選択され、ここで R¹ は、置換可能な位置で、アルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシ及びアルキルチオより選択される 1 以上の基で随意に置換され；

30

式中、R² は、メチル又はアミノからなる群より選択され；そして

式中、R³ は、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコシアララルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル

40

50

、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルより選択される基からなる群より選択される]の一般構造により表される三環系シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤又はその製剤的に許容される塩の群より選択される。

【0091】

本発明のなおより好ましい態様において、上記の式 I I により表されるシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、セレコキシブ (B - 18 ; 米国特許第 5 , 466 , 823 号 ; C A S 番号 : 169590 - 42 - 5)、バルデコキシブ (B - 19 ; 米国特許第 5 , 633 , 272 号 ; C A S 番号 : 181695 - 72 - 7)、デラコキシブ (B - 20 ; 米国特許第 5 , 521 , 207 号 ; C A S 番号 169590 - 41 - 4)、ロフェコキシブ (B - 21 ; C A S 番号 : 162011 - 90 - 7)、エトリコキシブ (M K - 663 ; B - 22 ; P C T 公開公報 W O 98 / 03484)、J T E - 522 (B - 23) からなる、表 2 に例示される化合物、又はその異性体、エステル、製剤的に許容される塩又はプロドラッグの群より選択される。

10

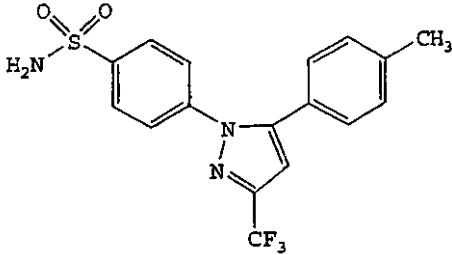
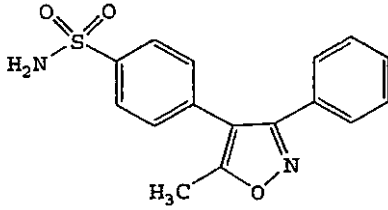
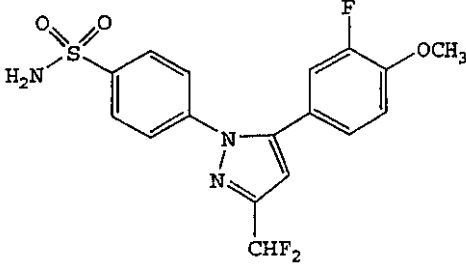
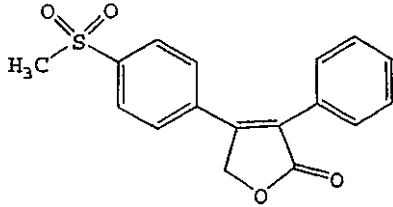
【0092】

表 2

態様としての三環系シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の例

【0093】

【表 7】

化合物番号	構造式
B-18	
B-19	
B-20	
B-21	

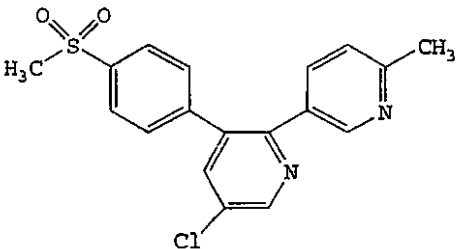
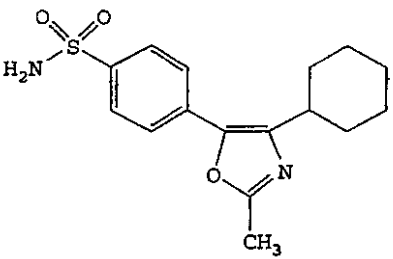
10

20

30

40

【表 8】

化合物番号	構造式
B-22	
B-23	

10

20

【0095】

なおより好ましい態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、セレコキシブ、ロフェコキシブ及びエトリコキシブからなる群より選択される。

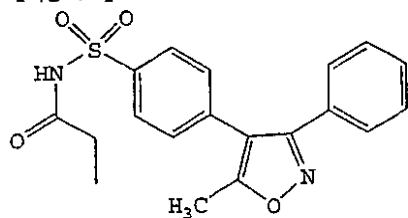
本発明の別のきわめて好ましい態様において、三環系シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、バルデコキシブ、B - 19 の治療上有効なプロドラッグである、パレコキシブ (B - 24, 米国特許第 5, 932, 598 号、CAS 番号: 198470-84-7) は、

30

有利にも、シクロオキシゲナーゼ阻害剤の供給源として利用することができる (米国特許第 5, 932, 598 号、参照により本明細書に組み込まれる)。

【0096】

【化 8】



B-24

40

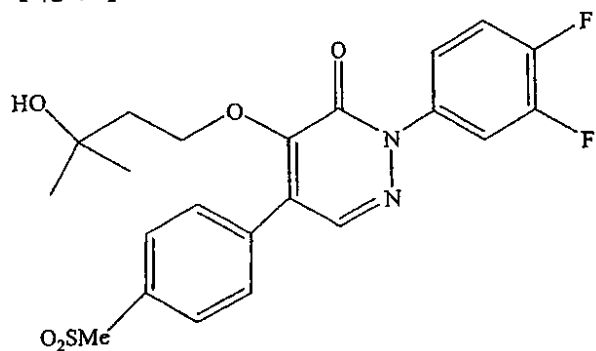
【0097】

パレコキシブの好ましい形態は、パレコキシブナトリウムである。

本発明の別の好ましい態様において、国際公開公報番号 WO 00 / 24719 (これは、参照により本明細書に組み込まれる) に既述された式: B - 25 を有する化合物は、別の三環系シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤であり、有利に利用することができる。

【0098】

【化 9】



B-25

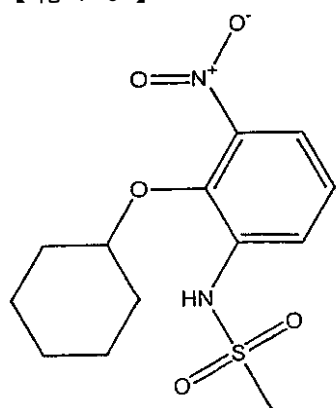
10

【 0 0 9 9 】

本発明の方法に関連して有用である別の好ましいシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、以下に B - 26 として示す構造を有する N - (2 - シクロヘキシルオキシニトロフェニル) - メタンスルホンアミド (NS - 398) である。

【 0 1 0 0 】

【化 1 0】



B-26

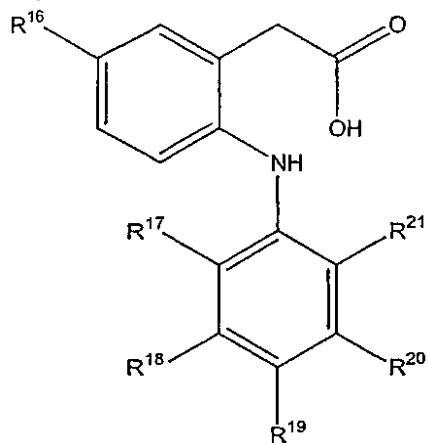
20

【 0 1 0 1 】

本発明のなおさらなる好ましい態様において、本発明の方法に関連して使用されるシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、式 (III) :

【 0 1 0 2 】

【化 1 1】



(III)

30

40

【 0 1 0 3 】

[式中 :

R^{16} は、メチル又はエチルであり ;

R^{17} は、クロロ又はフルオロであり ;

50

R^{18} は、水素又はフルオロであり；

R^{19} は、水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ又はヒドロキシであり；

R^{20} は、水素又はフルオロであり；そして

R^{21} は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル又はメチルである、

但し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は、 R^{16} がエチルであり、 R^{19} が H であるとき、すべてがフルオロではない] の一般構造により表されるフェニル酢酸誘導体のシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグの群より選択することができる。

【0104】

10

本発明の方法に関連して使用される特に好ましいフェニル酢酸誘導体のシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、

R^{16} がエチルであり；

R^{17} と R^{19} がクロロであり；

R^{18} と R^{20} が水素であり；そして

R^{21} がメチルである、式 (III) に示す構造を有する化合物又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグである。

【0105】

本発明の方法に関連して使用されるフェニル酢酸誘導体のシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の別の好ましい態様は、COX189 (B-211) の呼称を有し、

20

R^{16} がメチルであり；

R^{17} がフルオロであり；

R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} が水素であり；そして

R^{21} がクロロである、式 (III) に示す構造を有する化合物又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグである。

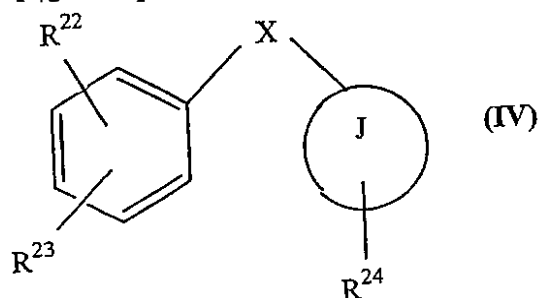
【0106】

さらに別の態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、式 (IV)：

【0107】

【化12】

30



【0108】

[式中：

X は、O 又は S であり；

40

J は、炭素環又は複素環であり；

R^{22} は、 $\text{NH SO}_2 \text{ CH}_3$ 又は F であり；

R^{23} は、H、 NO_2 、又は F であり；そして

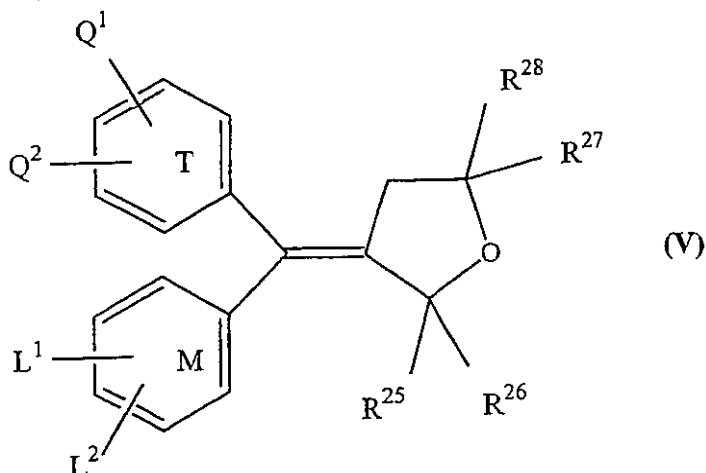
R^{24} は、H、 $\text{NH SO}_2 \text{ CH}_3$ 、又は $(\text{SO}_2 \text{ CH}_3) \text{ C}_6 \text{ H}_4$ である] により表されるか又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグである。

【0109】

別の態様によれば、本方法に使用するシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、構造式 (V)：

【0110】

【化 1 3】



10

【0 1 1 1】

[式中：

TとMは、独立して、フェニル、ナフチル、5～6員を含んでなり、1～4のヘテロ原子を保有する複素環に由来する基、又は3～7の炭素原子を有する飽和炭化水素環に由来する基であり；

Q¹、Q²、L¹又はL²は、独立して、水素、ハロゲン、1～6の炭素原子を有する低級アルキル、トリフルオロメチル、又は1～6の炭素原子を有する低級メトキシであり；そして

Q¹、Q²、L¹又はL²の少なくとも1つはパラ位にあり、-S(O)_n-R{ここでnは、0、1、又は2であり、Rは、1～6の炭素原子を有する低級アルキル基、又は1～6の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である}、又は-SO₂NH₂であるか；又は

Q¹及びQ²は、メチレンジオキシであるか；又は

L¹及びL²は、メチレンジオキシであり；そして

R²⁵、R²⁶、R²⁷、及びR²⁸は、独立して、水素、ハロゲン、1～6の炭素原子を有する低級アルキル基、1～6の炭素原子を有する低級ハロアルキル基、又はフェニル、ナフチル、チエニル、フリル及びピリジルからなる群より選択される芳香族基であるか；又は

R²⁵及びR²⁶はOであるか；又は

R²⁷及びR²⁸はOであるか；又は

R²⁵、R²⁶は、それらが付く炭素原子と一緒に3～7の炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成するか；又は

R²⁷、R²⁸は、それらが付く炭素原子と一緒に3～7の炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成する]を有するか、又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグである。

【0 1 1 2】

特に好ましい態様において、式(V)の構造を有する化合物、N-(2-シクロヘキシルオキシニトロフェニル)メタンスルホンアミド及び(E)-4-[(4-メチルフェニル)(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フラニリデン)メチル]ベンゼンスルホンアミドをシクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤として利用する。

【0 1 1 3】

本発明の方法に関連したシクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤に有用である例示の化合物(その構造を以下の表3に示す)には、限定されないが；

6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸(B-27)；

6-クロロ-7-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カ

50

ルボン酸 (B - 28) ;

8 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 29) ;

6 - クロロ - 8 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 30) ;

2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフト [2, 1 - b] ピラン - 3 - カルボン酸 (B - 31) ;

7 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 32) ;

6 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 33) ;

8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 34) ;

6 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 35) ;

5, 7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 36) ;

8 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 37) ;

7, 8 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 38) ;

6, 8 - ビス (ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 39) ;

7 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 40) ;

7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 41) ;

6 - クロロ - 7 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 42) ;

6 - クロロ - 8 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 43) ;

6 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 44) ;

6, 7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 45) ;

6, 8 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 46) ;

6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 47) ;

8 - クロロ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 48) ;

8 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 49) ;

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 50) ;

8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 51) ;

8 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 52) ;

8 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - 50

- カルボン酸 (B - 53) ;
- 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 54) ;
- 6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 55) ;
- 6 - [[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 56) ;
- 6 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 57) ;
- 6 - [(メチルアミノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 58) ;
- 6 - [(4 - モルホリノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 59) ;
- 6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノスルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 60) ;
- 6 - [(2 - メチルプロピル) アミノスルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 61) ;
- 6 - メチルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 62) ;
- 8 - クロロ - 6 - [[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 63) ;
- 6 - フェニルアセチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 64) ;
- 6, 8 - ジブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 65) ;
- 8 - クロロ - 5, 6 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 66) ;
- 6, 8 - ジクロロ - (S) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 67) ;
- 6 - ベンジルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 68) ;
- 6 - [[N - (2 - フリルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 69) ;
- 6 - [[N - (2 - フェニルエチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 70) ;
- 6 - ヨード - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 71) ;
- 7 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - ペンタフルオロエチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 72) ; 及び
- 6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸 (B - 73) ;
- 3 - [(3 - クロロ - フェニル) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - メチレン] - ジヒドロ - フラン - 2 - オン又は BMS - 347070 (B - 74) ;
- 8 - アセチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - イミダゾ (1, 2 - a) ピリジン (B - 75) ;
- 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニル - 2 - (5 H) - フラノン (B - 76) ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール (B - 77) ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - フ

- エニル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール (B - 78) ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド (B - 79) ;
 4 - (3, 5 - ビス (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド (B - 80) ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド (B - 81) ;
 4 - (3, 5 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド (B - 82) ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド (B - 83) ; 10
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド (B - 84) ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド (B - 85) ;
 4 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド (B - 86) ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 87) ;
 4 - [5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 88) ; 20
 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 89) ;
 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 90) ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 91) ;
 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 92) ;
 4 - [4 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 93) ; 30
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 94) ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 95) ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 96) ;
 4 - [3 - シアノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 97) ;
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 98) ; 40
 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 99) ;
 4 - [4 - クロロ - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 100) ;
 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 101) ;
 4 - [5 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 102) ;
 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [50

- 2 . 4] ヘプト - 5 - エン (B - 1 0 3) ;
- 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル]
ベンゼンスルホンアミド (B - 1 0 4) ;
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [3 . 4] オクト - 6 - エン (B - 1 0 5) ;
- 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン (B - 1 0 6) ;
- 4 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 0 7) ;
- 5 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン (B - 1 0 8) ; 10
- 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン (B - 1 0 9) ;
- 4 - [6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 1 0) ;
- 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) チアゾール (B - 1 1 1) ;
- 2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) チアゾール (B - 1 1 2) ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - メチルチアゾール (B - 1 1 3) ; 20
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチルチアゾール (B - 1 1 4) ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - チエニル) チアゾール (B - 1 1 5) ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ベンジルアミノチアゾール (B - 1 1 6) ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (1 - プロピルアミノ) チアゾール (B - 1 1 7) ;
- 2 - [(3 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] チアゾール (B - 1 1 8) ; 30
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチルチアゾール (B - 1 1 9) ;
- 1 - メチルスルホニル - 4 - [1 , 1 - ジメチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 3 - イル] ベンゼン (B - 1 2 0) ;
- 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジメチルシクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 2 1) ;
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプタ - 4 , 6 - ジエン (B - 1 2 2) ;
- 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプタ - 4 , 6 - ジエン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 2 3) ; 40
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - ピリジン - 3 - カルボニトリル (B - 1 2 4) ;
- 2 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - ピリジン - 3 - カルボニトリル (B - 1 2 5) ;
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - ピリジン - 3 - カルボニトリル (B - 1 2 6) ;
- 4 - [2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 2 7) ;
- 4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 50

- イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 128) ;
- 4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H -
- イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 129) ;
- 3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1
- H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン (B - 130) ;
- 2 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)] - 1
- H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン (B - 131) ;
- 2 - メチル - 4 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル - 4 - (トリフルオロメ
- チル)] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン (B - 132) ;
- 2 - メチル - 6 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル - 4 - (トリフルオロメ 10
- チル)] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン (B - 133) ;
- 4 - [2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H -
- イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 134) ;
- 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] -
- 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (B - 135) ;
- 4 - [2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾー
- ル - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 136) ;
- 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - メチ
- ル - 1 H - イミダゾール (B - 137) ;
- 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - フェ 20
- ニル - 1 H - イミダゾール (B - 138) ;
- 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルス
- ルホニル) フェニル] - 1 H - イミダゾール (B - 139) ;
- 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェ
- ニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (B - 140) ;
- 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル
- 1 H - イミダゾール (B - 141) ;
- 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリ
- フルオロメチル - 1 H - イミダゾール (B - 142) ;
- 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H 30
- イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 143) ;
- 2 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
- ル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール (B - 144) ;
- 4 - [2 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1
- H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 145) ;
- 2 - (3 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリ
- フルオロメチル - 1 H - イミダゾール (B - 146) ;
- 4 - [2 - (3 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾー
- ル - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 147) ;
- 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - トリ 40
- フルオロメチル - 1 H - イミダゾール (B - 148) ;
- 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール -
- 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 149) ;
- 4 - [2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベン
- ゼンスルホンアミド (B - 150) ;
- 4 - [2 - (4 - メトキシ - 3 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H -
- イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 151) ;
- 1 - アリル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
- ル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (B - 152) ;
- 4 - [1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 50

H - ピラゾール - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 5 3) ;

N - フェニル - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセトアミド (B - 1 5 4) ;

[4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸エチル (B - 1 5 5) ;

4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール (B - 1 5 6) ;

4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール (B - 1 5 7) ;

1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (B - 1 5 8) ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール (B - 1 5 9) ;

4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (2 - チオフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (B - 1 6 0) ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (B - 1 6 1) ;

2 - エトキシ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (B - 1 6 2) ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - (2 - プロピニルオキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (B - 1 6 3) ;

2 - プロモ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (B - 1 6 4) ;

4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 6 5) ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ベンゼン (B - 1 6 6) ;

5 - ジフルオロメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - フェニルイソオキサゾール (B - 1 6 7) ;

4 - [3 - エチル - 5 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 6 8) ;

4 - [5 - ジフルオロメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 6 9) ;

4 - [5 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 7 0) ;

4 - [5 - メチル - 3 - フェニル - イソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 7 1) ;

1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 7 2) ;

1 - [2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 7 3) ;

1 - [2 - (4 - クロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 7 4) ;

1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 7 5) ;

1 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 7 6) ;

1 - [2 - (4 - メチルチオフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 7 7) ;

10

20

30

40

50

- 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル]
- 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 7 8) ;
- 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル]
ベンゼンスルホンアミド (B - 1 7 9) ;
- 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] -
4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 8 0) ;
- 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] ベン
ゼンスルホンアミド (B - 1 8 1) ;
- 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンスルホンア
ミド (B - 1 8 2) ;
- 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミ
ド (B - 1 8 3) ;
- 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスル
ホニル) ベンゼン (B - 1 8 4) ;
- 1 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチ
ルスルホニル) ベンゼン (B - 1 8 5) ;
- 4 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベン
ゼンスルホンアミド (B - 1 8 6) ;
- 1 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 -
(メチルスルホニル) ベンゼン (B - 1 8 7) ;
- 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼ
ンスルホンアミド (B - 1 8 8) ;
- 4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンス
ルホンアミド (B - 1 8 9) ;
- 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オ
キサゾール - 2 - イル] - 2 - ベンジル - 酢酸エチル (B - 1 9 0) ;
- 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オ
キサゾール - 2 - イル] 酢酸 (B - 1 9 1) ;
- 2 - (t e r t - ブチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスル
ホニル) フェニル] オキサゾール (B - 1 9 2) ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フ
ェニルオキサゾール (B - 1 9 3) ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
ル] オキサゾール (B - 1 9 4) ;
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 4 -
オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド (B - 1 9 5) ;
- 6 - クロロ - 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 -
ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (B - 1 9 6) ;
- 6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カ
ルボン酸 (B - 1 9 7) ;
- 5 , 5 - ジメチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルスルホニル - 2 (5 H
) - フラノン (B - 1 9 8) ;
- 6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸
(B - 1 9 9) ;
- 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール
- 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 0 0) ;
- 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール
- 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 0 1) ;
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1
H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 0 2) ;

- 3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン (B - 2 0 3) ;
- 2 - メチル - 5 - [1 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン (B - 2 0 4) ;
- 4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 0 5) ;
- 4 - [5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 0 6) ;
- 4 - [5 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 0 7) ;
- [2 - トリフルオロメチル - 5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 0 8) ;
- 4 - [2 - メチル - 4 - フェニル - 5 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 0 9) ;
- 4 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド (B - 2 1 0) ;
- [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - メチル - フェニル] - 酢酸又は C O X 1 8 9 (B - 2 1 1) ;
- N - (4 - ニトロ - 2 - フェノキシ - フェニル) - メタンスルホンアミド又はニメスリド (B - 2 1 2) ;
- N - [6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 - オキソ - インダン - 5 - イル] - メタンスルホンアミド (B - 2 1 3) ;
- N - [6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスルファニル) - 1 - オキソ - 1 H - インデン - 5 - イル] - メタンスルホンアミド・ナトリウム塩又は L - 7 4 5 3 3 7 (B - 2 1 4) ;
- N - [5 - (4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - イル] - メタンスルホンアミド又は R W J - 6 3 5 5 6 (B - 2 1 5) ;
- 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 4 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 5 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 H - フラン - 2 - オン又は L - 7 8 4 5 1 2 (B - 2 1 6) ;
- (5 Z) - 2 - アミノ - 5 - [[3 , 5 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] メチレン - 4 (5 H) - チアゾロン又はダルブフェロン (B - 2 1 7) ;
- C S - 5 0 2 (B - 2 1 8) ;
- L A S - 3 4 4 7 5 (B - 2 1 9) ;
- L A S - 3 4 5 5 5 (B - 2 2 0) ;
- S - 3 3 5 1 6 (B - 2 2 1) ;
- S D - 8 3 8 1 (B - 2 2 2) ;
- L - 7 8 3 0 0 3 (B - 2 2 3) ;
- N - [3 - (ホルミルアミノ) - 4 - オキソ - 6 - フェノキシ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 7 - イル] - メタンスルホンアミド又は T - 6 1 4 (B - 2 2 4) ;
- D - 1 3 6 7 (B - 2 2 5) ;
- L - 7 4 8 7 3 1 (B - 2 2 6) ;
- (6 a R , 1 0 a R) - 3 - (1 , 1 - ジメチルヘプチル) - 6 a , 7 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ジベンゾ [b , d] ピラン - 9 - カルボン酸又は C T 3 (B - 2 2 7) ;
- C G P - 2 8 2 3 8 (B - 2 2 8) ;
- 4 - [[3 , 5 - ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] メチレン] ジヒドロ - 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 - オキサジン - 3 (4 H) - オン又は B F - 3 8 9 (B - 2 2 9) ;

10

20

30

40

50

GR - 253035 (B - 230) ;
 6 - ジオキソ - 9H - プリン - 8 - イル - ケイ皮酸 (B - 231) ;
 S - 2474 (B - 232) ;
 4 - [4 - (メチル) - スルホニルフェニル] - 3 - フェニル - 2 (5H) - フラノン
 ;
 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) ;
 2 - (6 - メチルピリド - 3 - イル) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 -
 クロロピリジン ;
 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール
 - 1 - イル] ;
 N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) フェニル] スルホ
 ニル] ;
 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1H -
 ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 (S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2H - 1 - ベンゾピラン -
 3 - カルボン酸 ;
 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ)
 - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 (2H) - ピリドザイノン ;
 2 - トリフルオロメチル - 3H - ナフト [2 , 1 - b] ピラン - 3 - カルボン酸 ;
 6 - クロロ - 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2H - 1 -
 ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - エチル - 3 , 5 - ジメチル - フェニルアミノ) - 5 -
 プロピル - フェニル] - 酢酸 ;

10

20

又はその異性体、製剤的に許容される塩、エステル又はプロドラッグが含まれる。

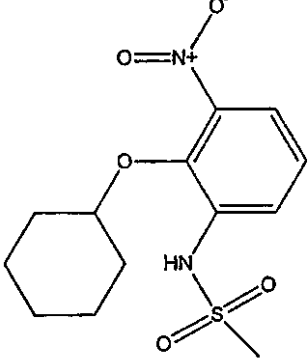
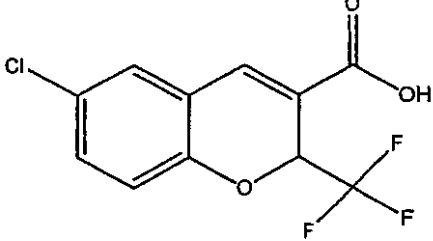
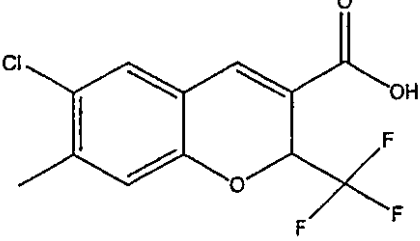
【0114】

表 3

態様としてのシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の例

【0115】

【表 9】

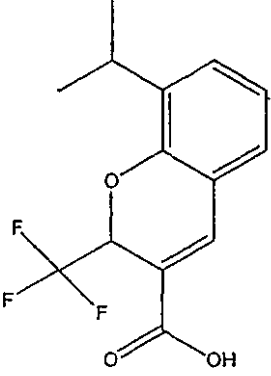
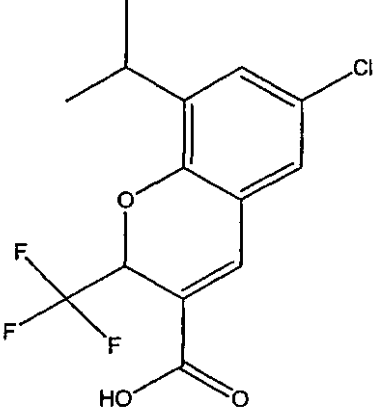
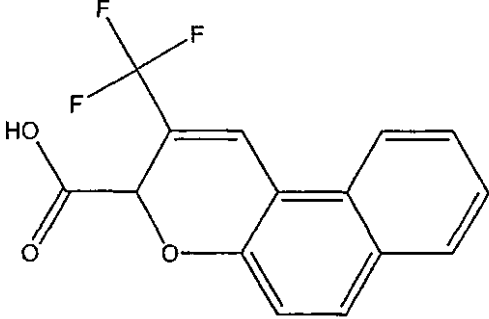
化合物番号	構造式
B-26	 N-(2-シクロヘキシルオキシニトロフェニル)-メタンスルホンアミド又はNS-398；
B-27	 6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-28	 6-クロロ-7-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

10

20

30

【表 10】

化合物番号	構造式
B-29	 8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-30	 6-クロロ-8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-31	 2-トリフルオロメチル-3H-ナフト[2,1-b]ピラン-3-カルボン酸；

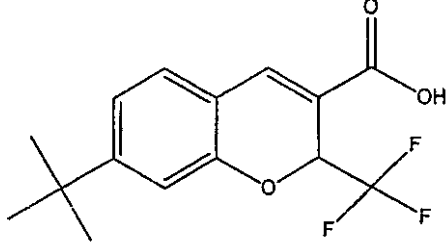
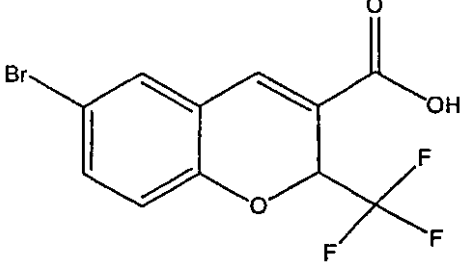
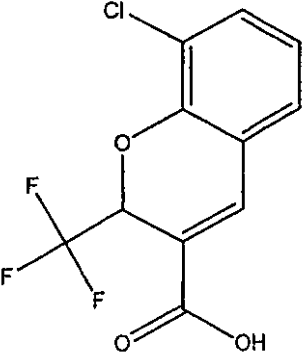
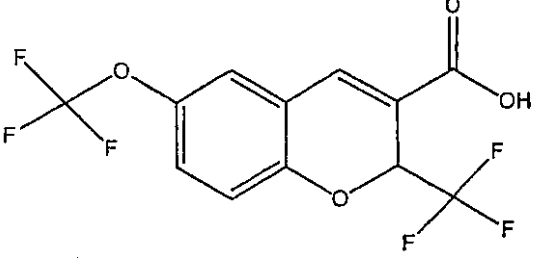
10

20

30

40

【表 1 1】

化合物番号	構造式
B-32	 7-(1,1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-33	 6-ブロモ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-34	 8-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-35	 6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

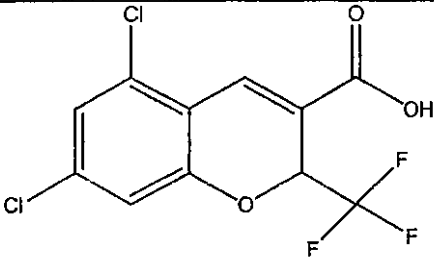
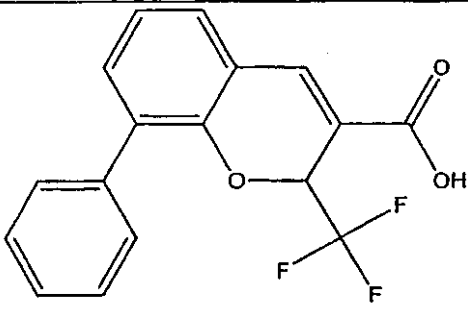
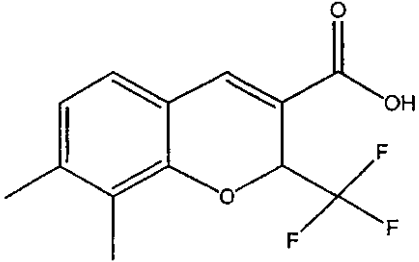
10

20

30

40

【表 1 2】

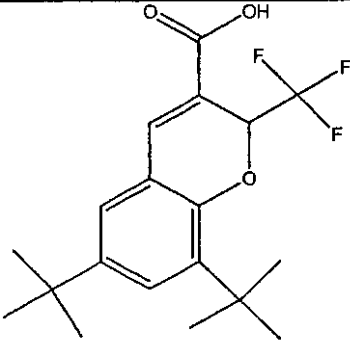
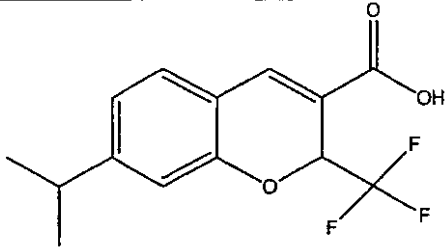
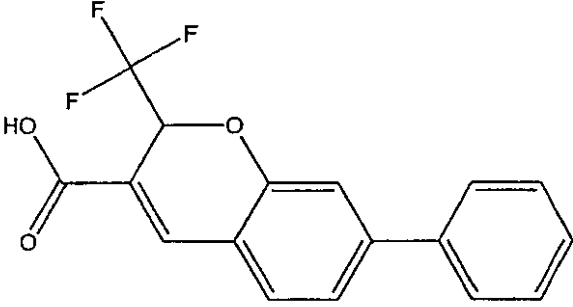
化合物番号	構造式
B-36	 5,7-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-37	 8-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-38	 7,8-ジメチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

10

20

30

【表 1 3】

化合物番号	構造式
B-39	 6,8-ビス(ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-40	 7-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-41	 7-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

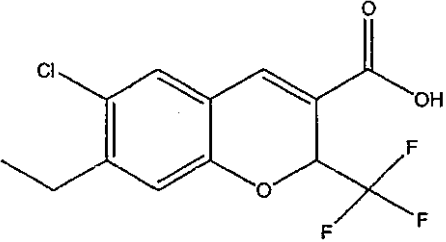
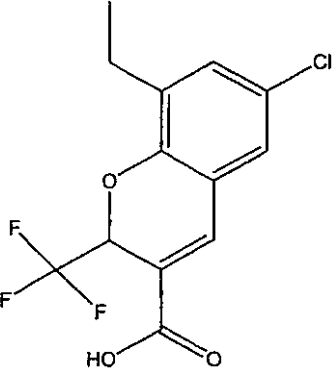
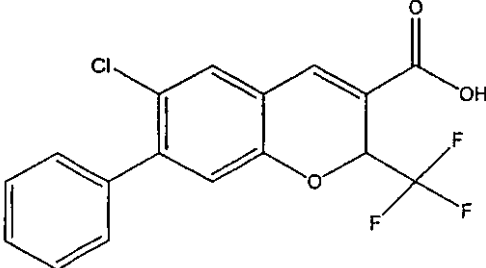
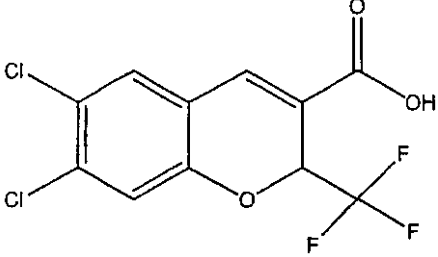
10

20

30

【 0 1 2 0 】

【表 1 4】

化合物番号	構造式
B-42	 6-クロロ-7-エチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-43	 6-クロロ-8-エチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-44	 6-クロロ-7-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-45	 6,7-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

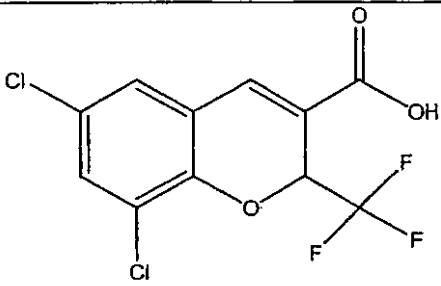
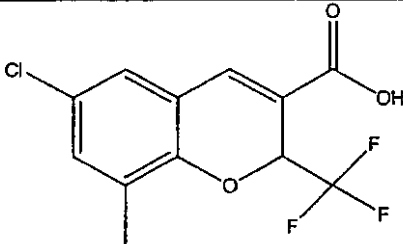
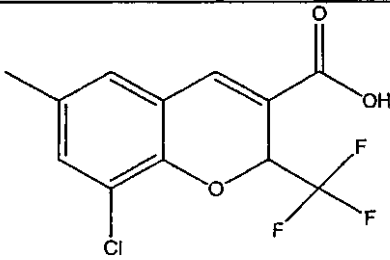
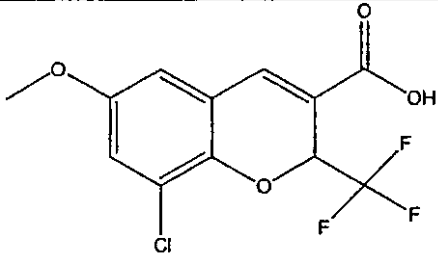
10

20

30

40

【表 15】

化合物番号	構造式
B-46	 6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-47	 6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-48	 8-クロロ-6-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-49	 8-クロロ-6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

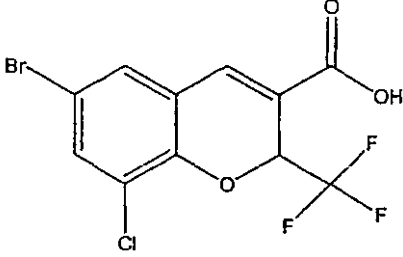
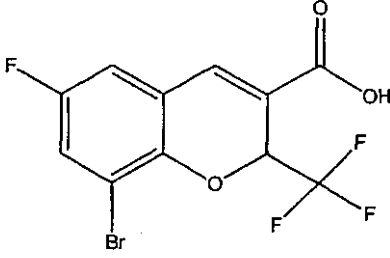
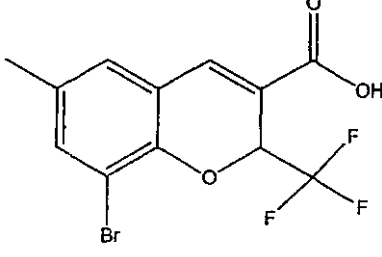
10

20

30

40

【表 16】

化合物番号	構造式
B-50	 6-ブロモ-8-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-51	 8-ブロモ-6-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-52	 8-ブロモ-6-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

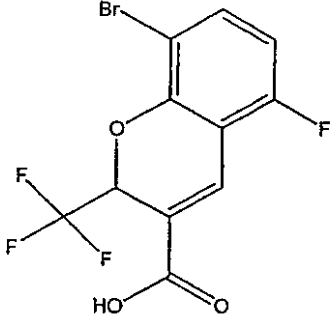
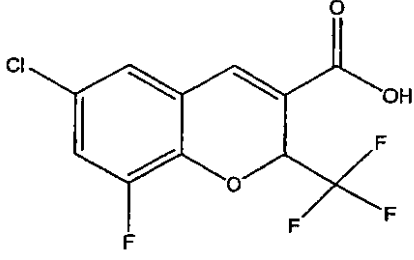
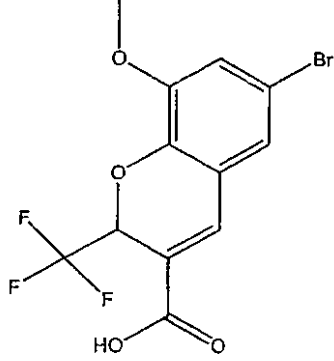
10

20

30

【 0 1 2 3 】

【表 17】

化合物番号	構造式
B-53	 8-ブロモ-5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-54	 6-クロロ-8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-55	 6-ブロモ-8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

10

20

30

【表 18】

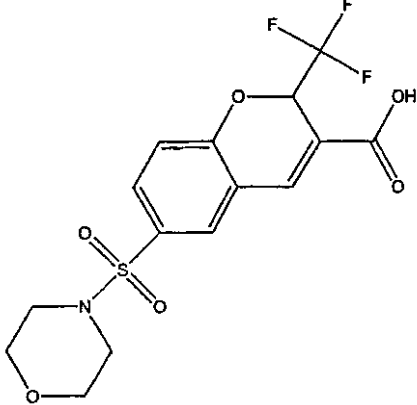
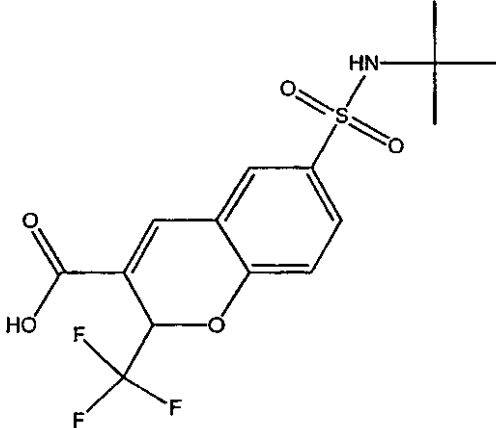
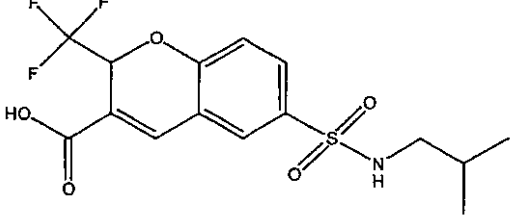
化合物番号	構造式
B-56	 <chem>O=C(O)c1cc2cc(ccc2oc1C(F)(F)F)S(=O)(=O)NCc3ccccc3</chem> 6-[[[(フェニルメチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-57	 <chem>CCN(C)S(=O)(=O)c1ccc2cc(c2oc1C(F)(F)F)C(=O)O</chem> 6-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-58	 <chem>CNS(=O)(=O)c1ccc2cc(c2oc1C(F)(F)F)C(=O)O</chem> 6-[(メチルアミノ)スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

10

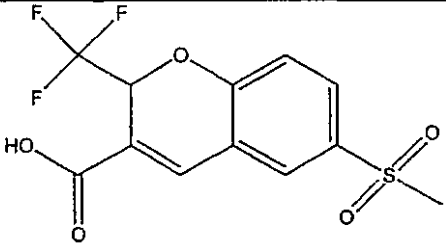
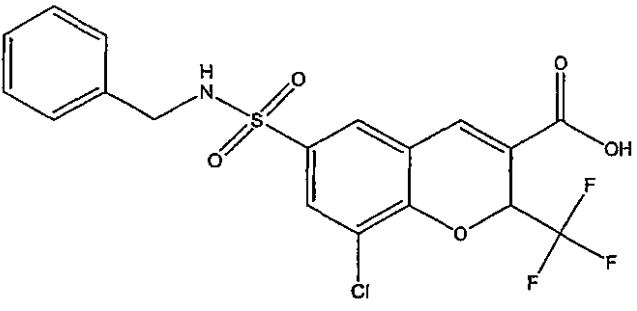
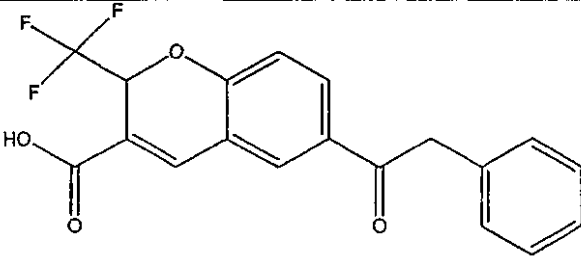
20

30

【表 19】

化合物番号	構造式
B-59	 6-[(4-モルホリノ)スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-60	 6-[(1,1-ジメチルエチル)アミノスルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-61	 6-[(2-メチルプロピル)アミノスルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

【表 2 0】

化合物番号	構造式
B-62	 6-メチルスルホニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-63	 8-クロロ-6-[[[(フェニルメチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-64	 6-フェニルアセチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

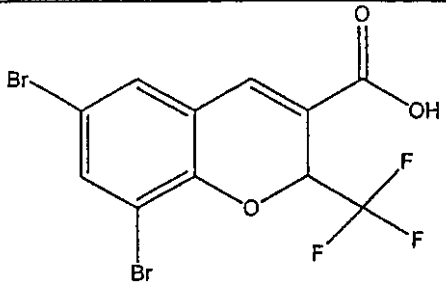
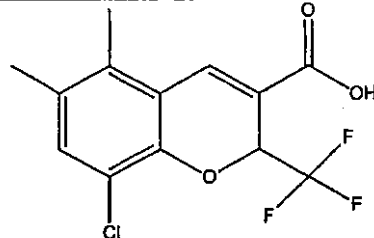
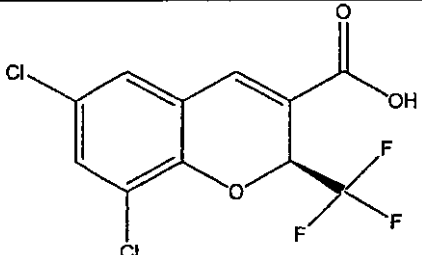
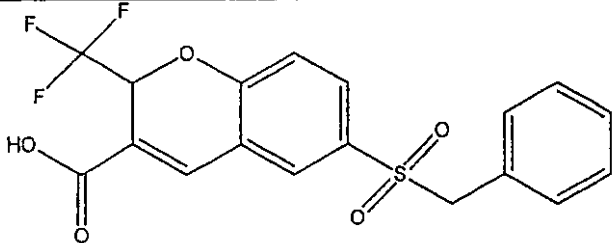
10

20

30

【 0 1 2 7 】

【表 2 1】

化合物番号	構造式
B-65	 6,8-ジブロモ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-66	 8-クロロ-5,6-ジメチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-67	 6,8-ジクロロ-(S)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-68	 6-ベンジルスルホニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

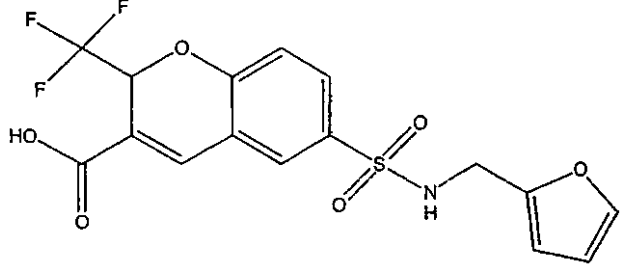
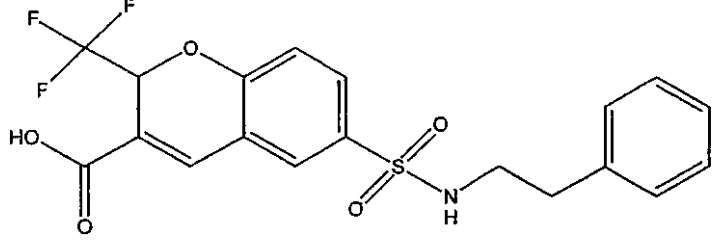
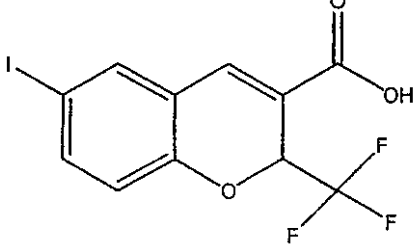
10

20

30

40

【表 2 2】

化合物番号	構造式
B-69	 6-[[N-(2-フリルメチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-70	 6-[[N-(2-フェニルエチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-71	 6-ヨド-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

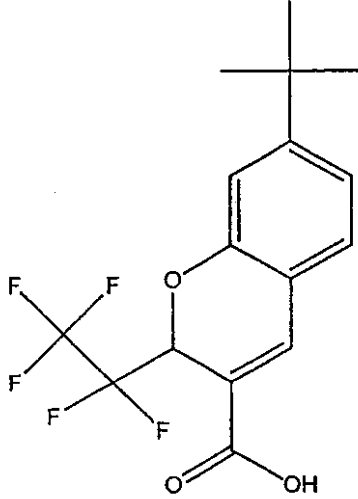
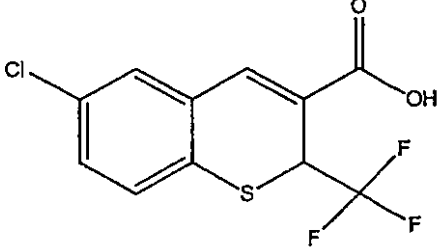
10

20

30

【 0 1 2 9 】

【表 2 3】

化合物番号	構造式
B-72	 7-(1,1-ジメチルエチル)-2-ペンタフルオロエチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-73	 6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸；

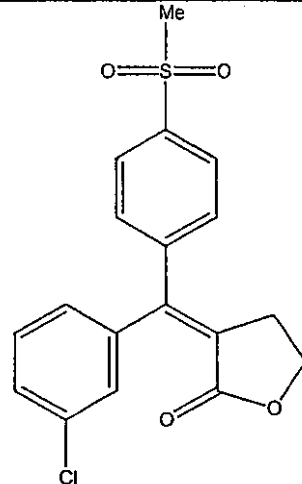
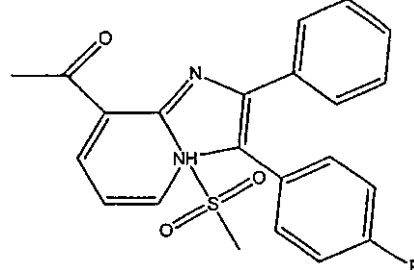
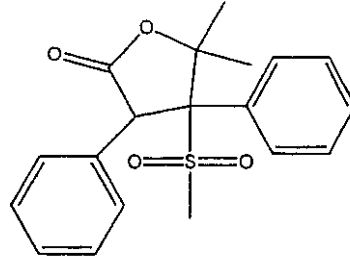
10

20

30

【 0 1 3 0 】

【表 2 4】

化合物番号	構造式
B-74	 3-[(3-クロロフェニル)-(4-メタンスルホニルフェニル)-メチレン]-ジヒドロフラン-2-オン又はBMS-3407070;
B-75	 8-アセチル-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホニル)フェニル-イミダゾ(1,2-a)ピリジン;
B-76	 5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-3-フェニル-2-(5H)-フラノン;

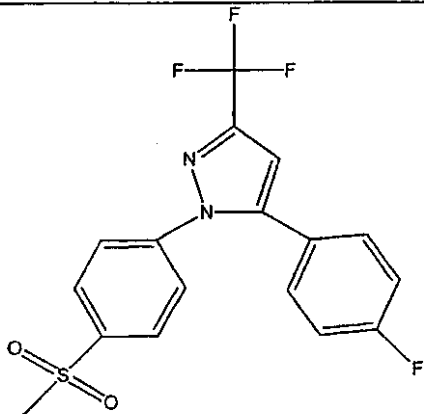
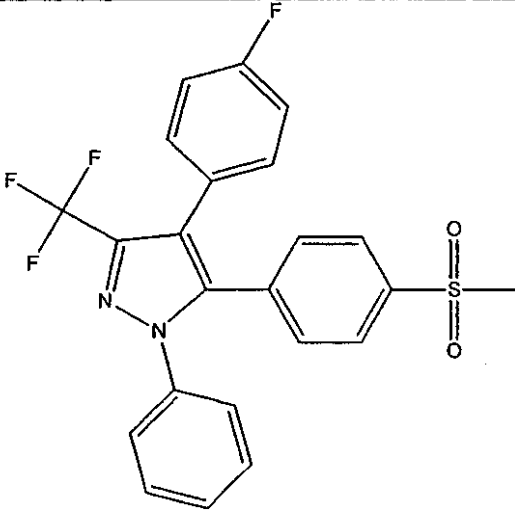
10

20

30

40

【表 2 5】

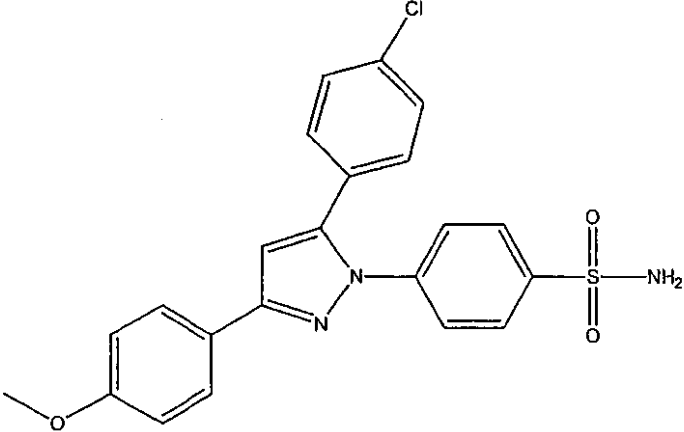
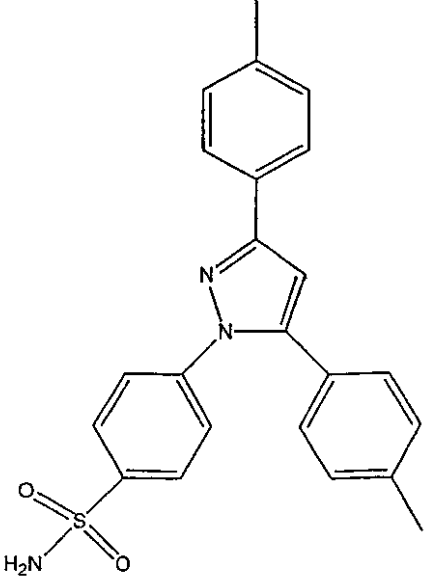
化合物番号	構造式
B-77	 5-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -3-(トリフルオロメチル)ピラゾール;
B-78	 4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-フェニル -3-(トリフルオロメチル)ピラゾール;

10

20

30

【表 2 6】

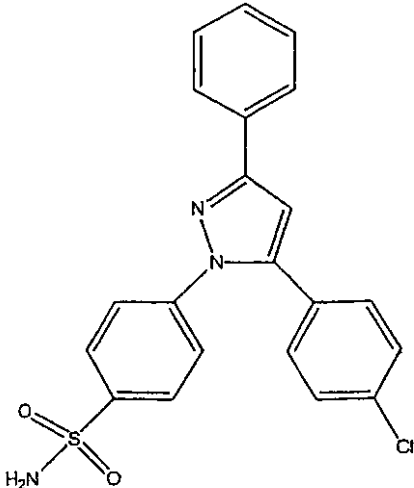
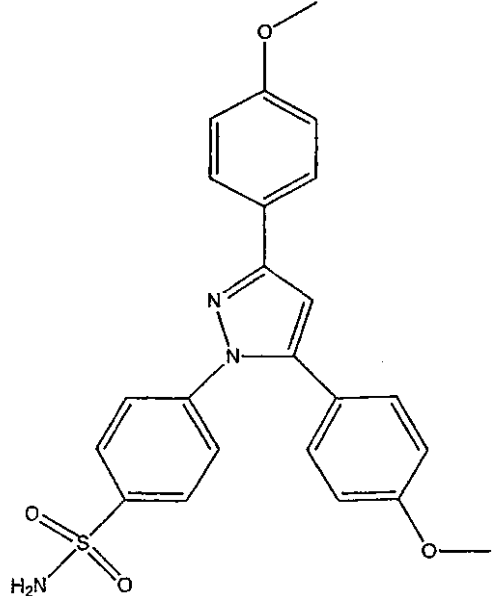
化合物番号	構造式
B-79	 4-(5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；
B-80	 4-(3,5-ビス(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

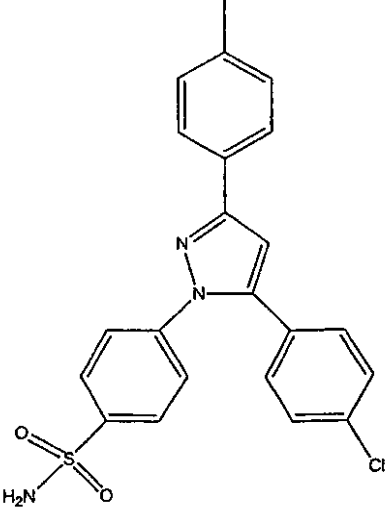
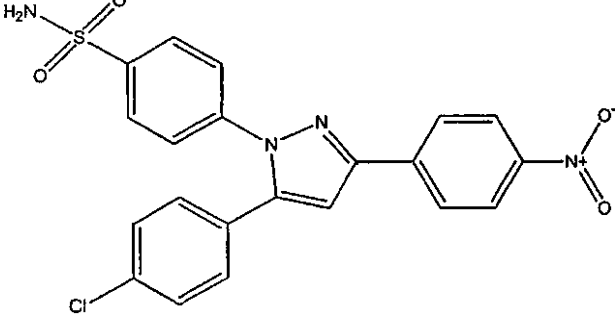
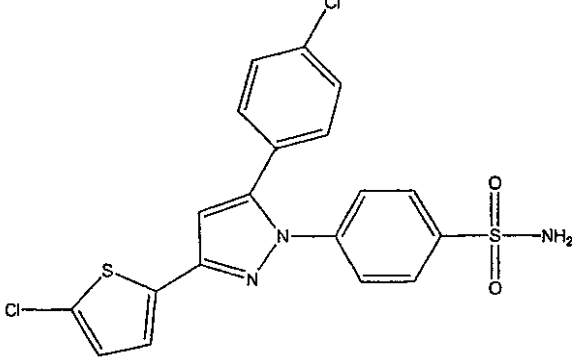
20

30

【表 2 7】

化合物番号	構造式
B-81	 4-(5-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド;
B-82	 4-(3,5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド;

【表 2 8】

化合物番号	構造式
B-83	 4-(5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド;
B-84	 4-(5-(4-クロロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド;
B-85	 4-(5-(4-クロロフェニル)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド;

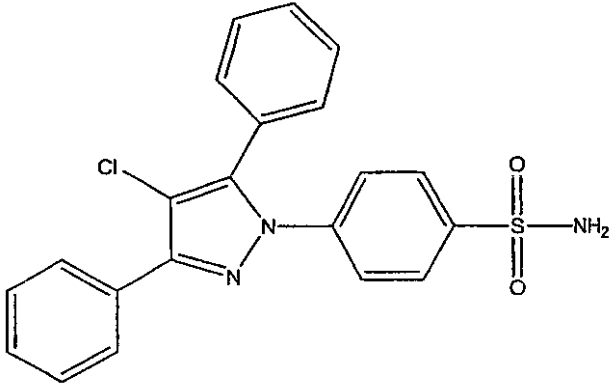
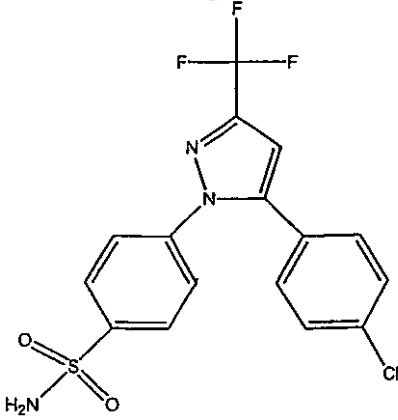
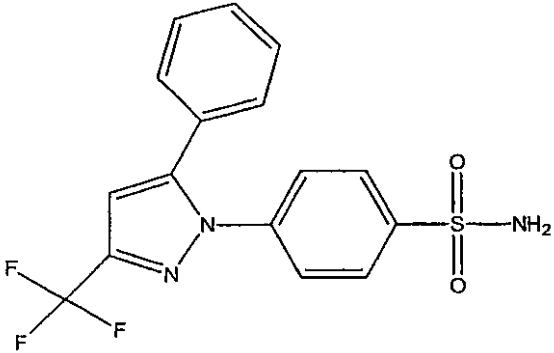
10

20

30

40

【表 2 9】

化合物番号	構造式
B-86	 4-(4-クロロ-3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；
B-87	 4-[5-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-88	 4-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

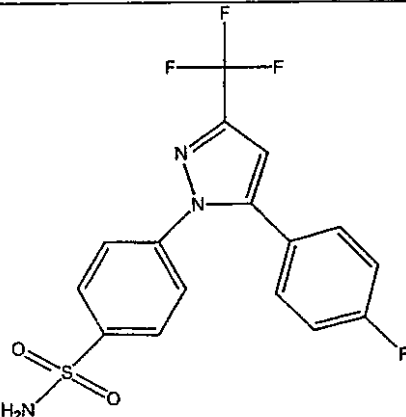
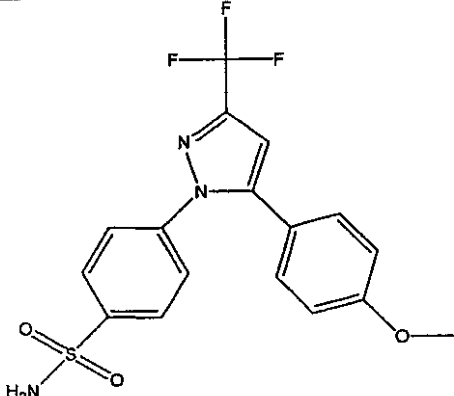
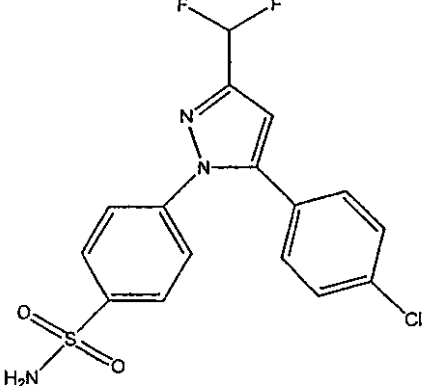
10

20

30

40

【表 3 0】

化合物番号	構造式
B-89	 4-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド;
B-90	 4-[5-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド;
B-91	 4-[5-(4-クロロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド;

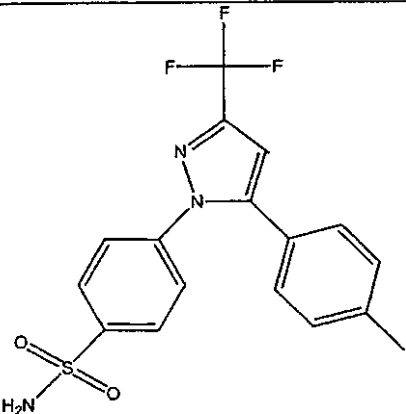
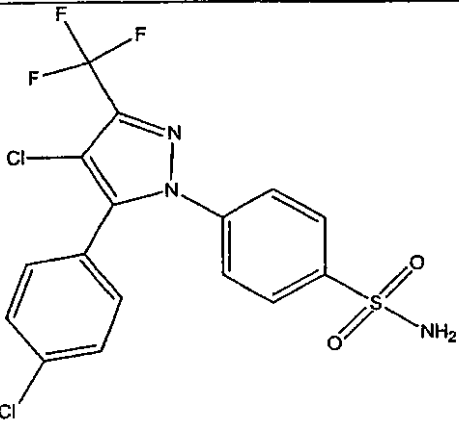
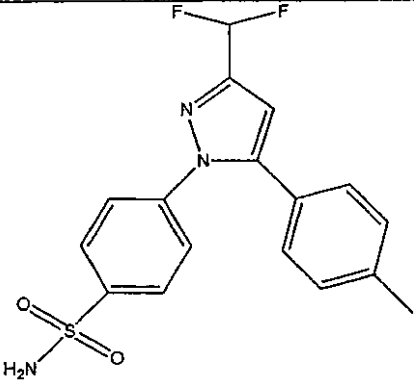
10

20

30

40

【表 3 1】

化合物番号	構造式
B-92	 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド;
B-93	 4-[4-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド;
B-94	 4-[3-(ジフルオロメチル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド;

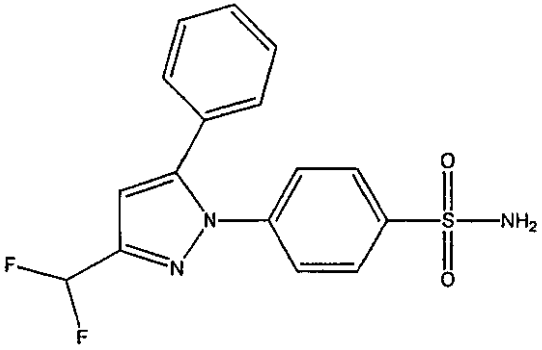
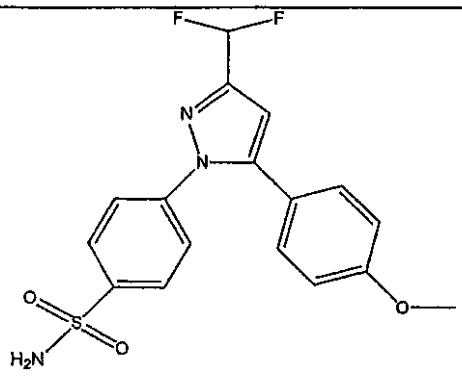
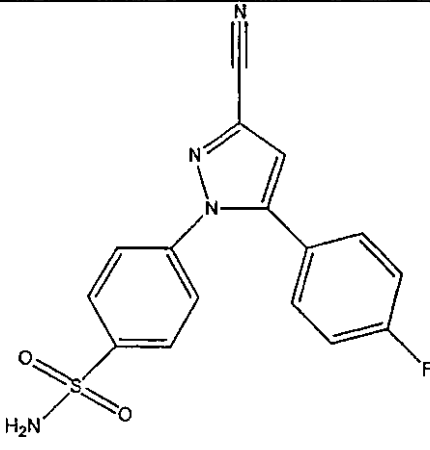
10

20

30

40

【表 3 2】

化合物番号	構造式
B-95	 4-[3-(ジフルオロメチル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-96	 4-[3-(ジフルオロメチル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-97	 4-[3-シアノ-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

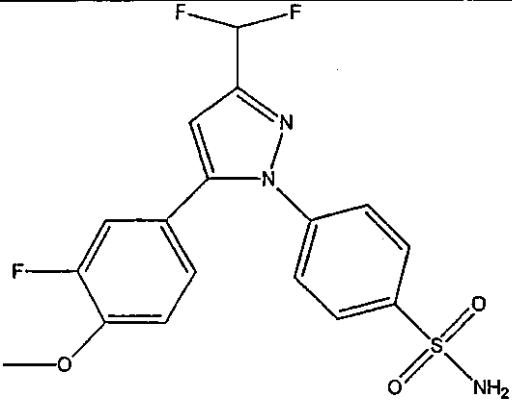
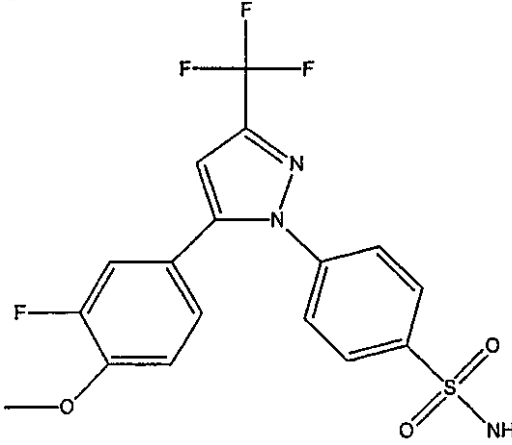
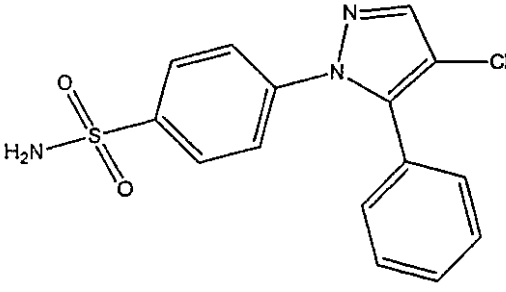
10

20

30

40

【表 3 3】

化合物番号	構造式
B-98	 4-[3-(ジフルオロメチル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-99	 4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-100	 4-[4-クロロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

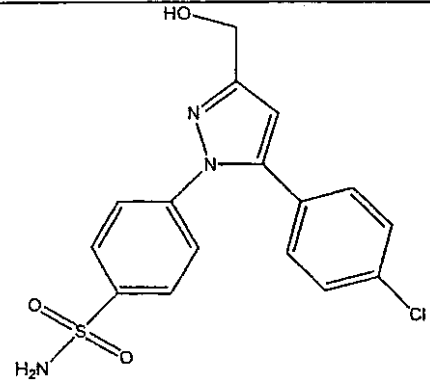
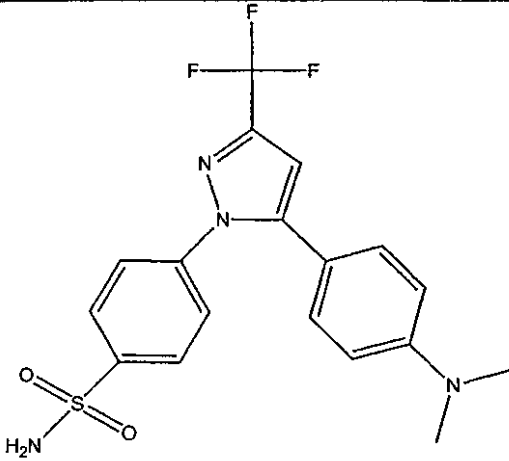
10

20

30

40

【表 3 4】

化合物番号	構造式
B-101	 4-[5-(4-クロロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；
B-102	 4-[5-(4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル)-3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

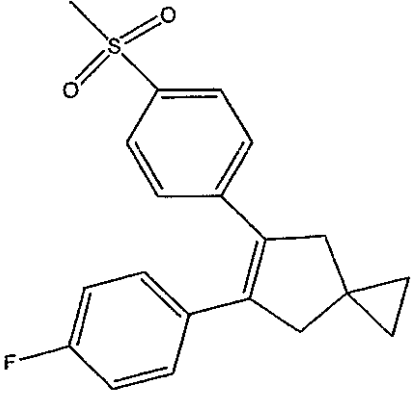
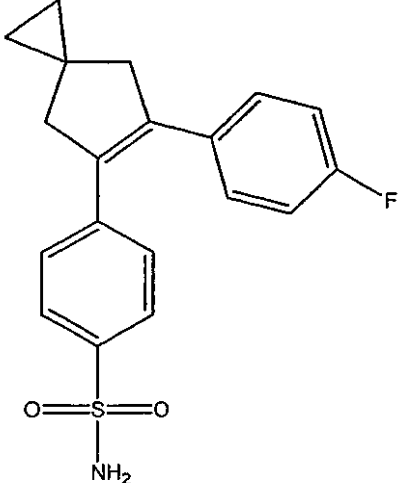
10

20

30

【 0 1 4 1 】

【表 3 5】

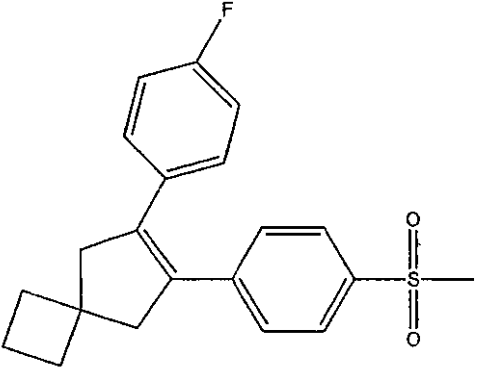
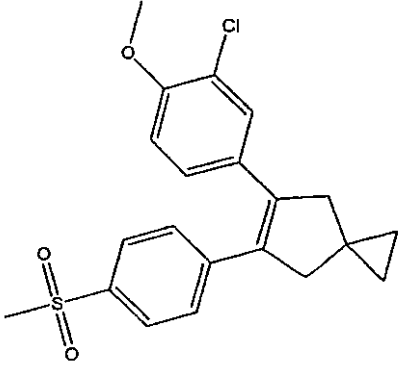
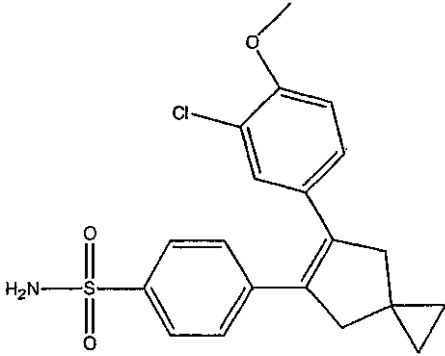
化合物番号	構造式
B-103	 5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]スピロ[2.4]ヘプト-5-エン；
B-104	 4-[6-(4-フルオロフェニル)スピロ[2.4]ヘプト-5-エン-5-イル]ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

【表 3 6】

化合物番号	構造式
B-105	 6-(4-フルオロフェニル)-7-[4-(メチルスルホニル)フェニル]スピロ[3.4]オクト-6-エン；
B-106	 5-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]スピロ[2.4]ヘプト-5-エン；
B-107	 4-[6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)スピロ[2.4]ヘプト-5-エン-5-イル]ベンゼンスルホンアミド；

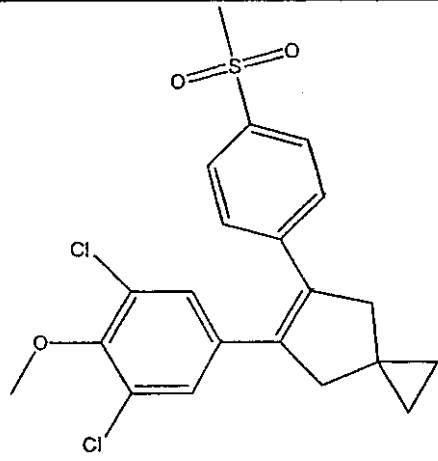
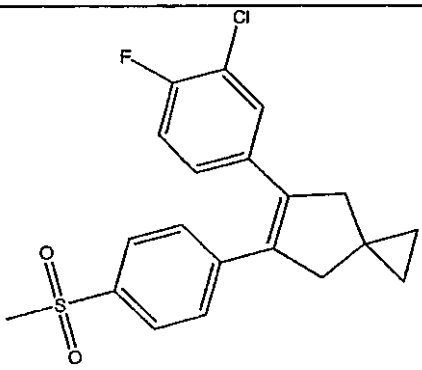
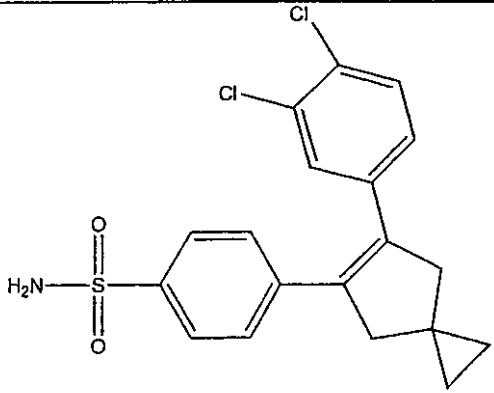
10

20

30

40

【表 3 7】

化合物番号	構造式
B-108	 5-(3,5-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル] スピロ[2.4]ヘプト-5-エン；
B-109	 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル] スピロ[2.4]ヘプト-5-エン；
B-110	 4-[6-(3,4-ジクロロフェニル)スピロ[2.4]ヘプト-5-エン-5-イル]ベンゼンスルホンアミド；

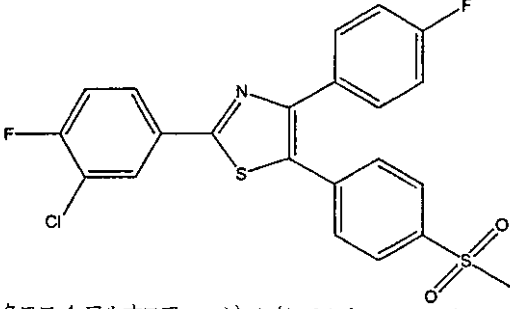
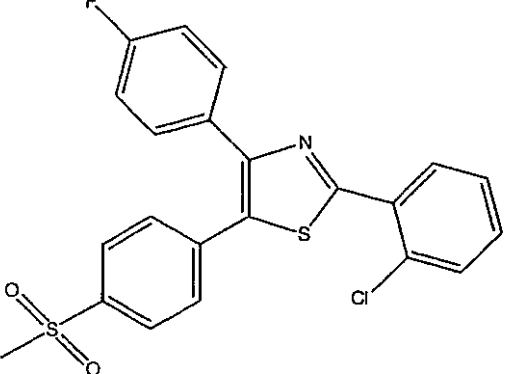
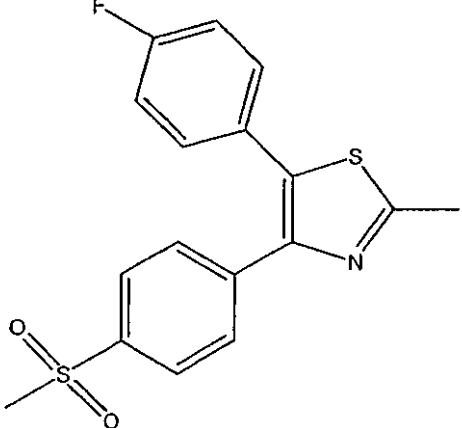
10

20

30

40

【表 3 8】

化合物番号	構造式
B-111	 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェニル)チアゾール；
B-112	 2-(2-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェニル)チアゾール；
B-113	 5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチルチアゾール；

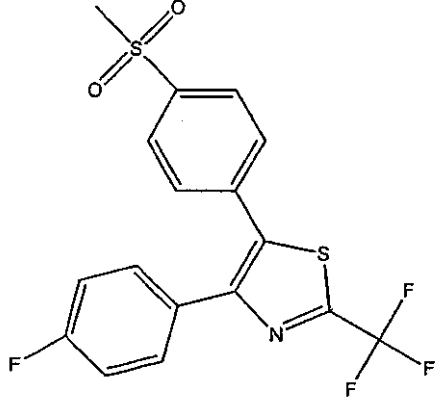
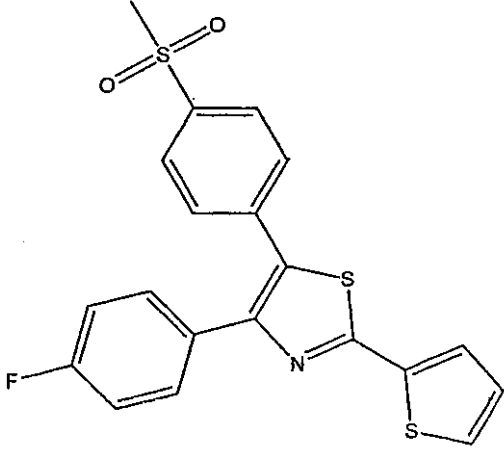
10

20

30

40

【表 3 9】

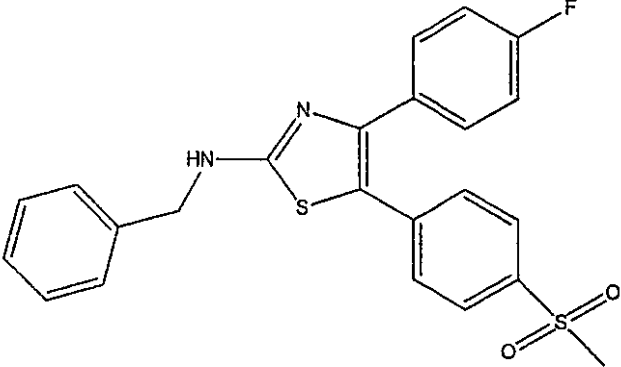
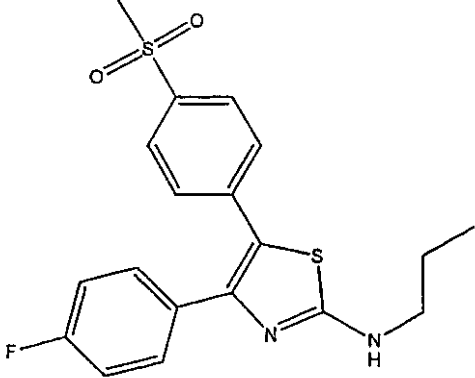
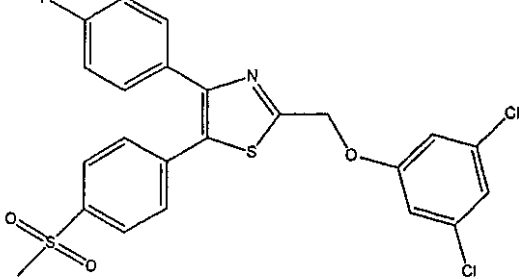
化合物番号	構造式
B-114	 4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-トリフルオロメチルチアゾール；
B-115	 4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-チエニル)チアゾール；

10

20

30

【表 4 0】

化合物番号	構造式
B-116	 4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-ベンジルアミノチアゾール；
B-117	 4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(1-プロピルアミノ)チアゾール；
B-118	 2-[(3,5-ジクロロフェノキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]チアゾール；

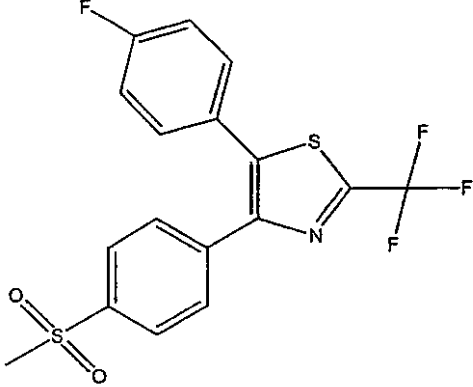
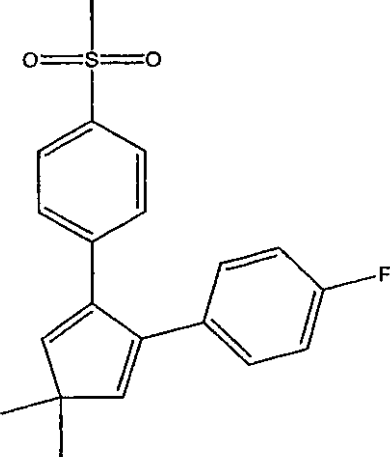
10

20

30

40

【表 4 1】

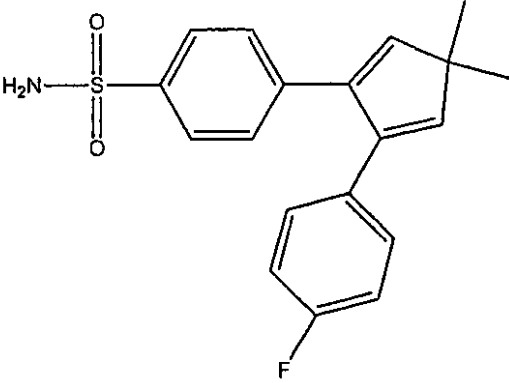
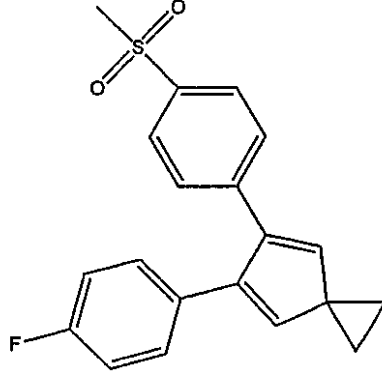
化合物番号	構造式
B-119	 5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-トリフルオロメチルチアゾール；
B-120	 1-メチルスルホニル-4-[1,1-ジメチル-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-3-イル]ベンゼン；

10

20

30

【表 4 2】

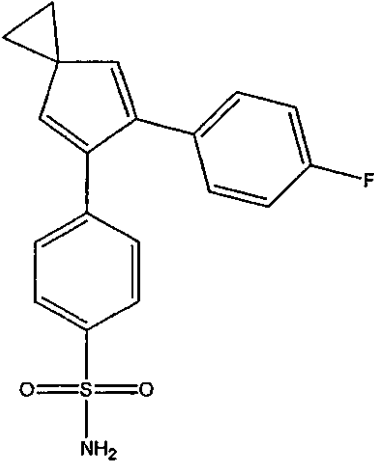
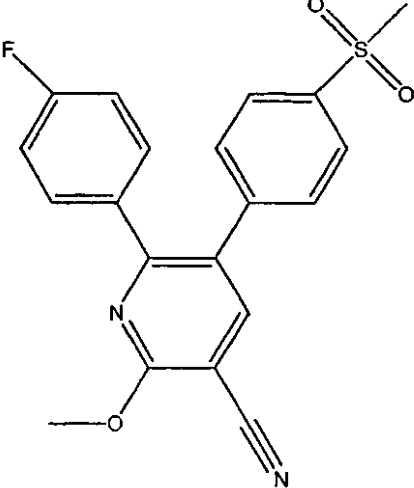
化合物番号	構造式
B-121	 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチルシクロペンタ-2,4-ジエン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;
B-122	 5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]スピロ[2.4]ヘプタ-4,6-ジエン;

10

20

30

【表 4 3】

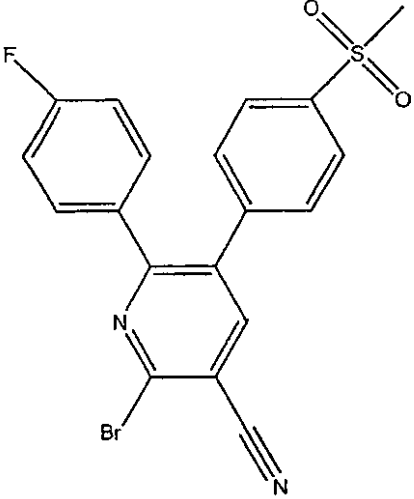
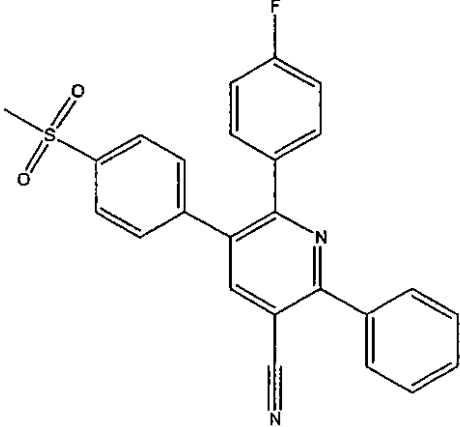
化合物番号	構造式
B-123	 4-[6-(4-フルオロフェニル)スピロ[2.4]ヘプタ-4,6-ジエン-5-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-124	 6-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -ピリジン-3-カルボニトリル；

10

20

30

【表 4 4】

化合物番号	構造式
B-125	 2-ブromo-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -ピリジン-3-カルボニトリル；
B-126	 6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-フェニル -ピリジン-3-カルボニトリル；

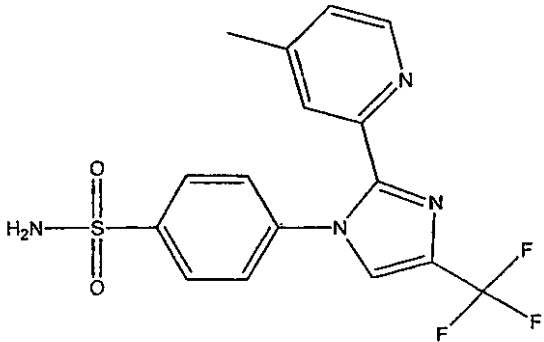
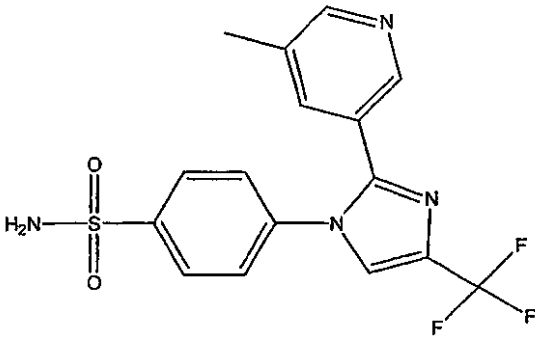
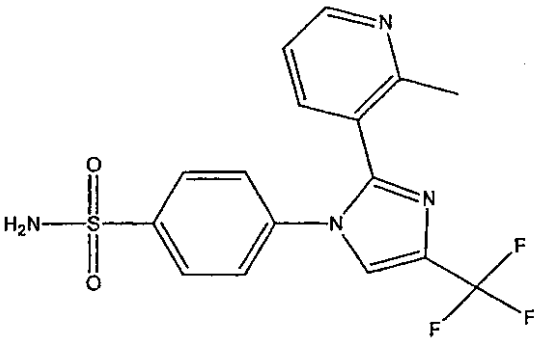
10

20

30

【 0 1 5 1 】

【表 4 5】

化合物番号	構造式
B-127	 4-[2-(4-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；
B-128	 4-[2-(5-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；
B-129	 4-[2-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

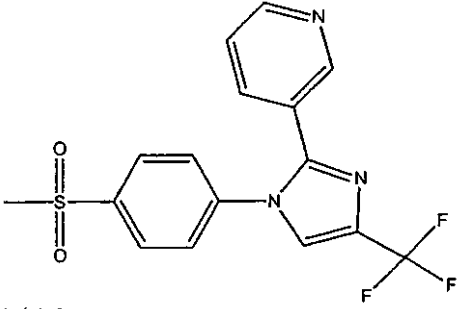
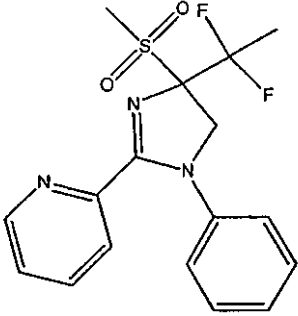
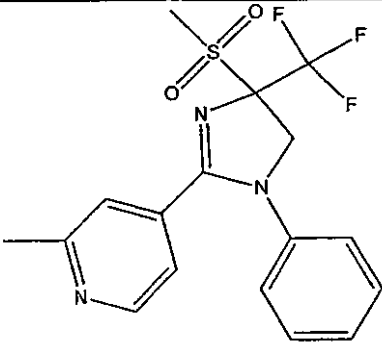
10

20

30

40

【表 4 6】

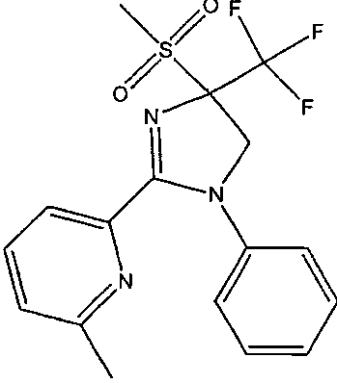
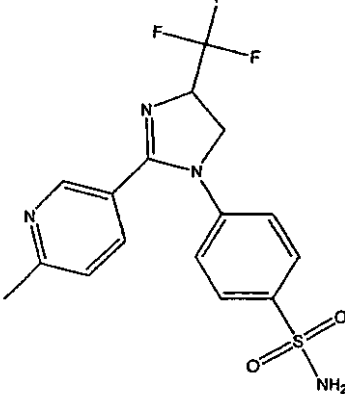
化合物番号	構造式
B-130	 3-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン；
B-131	 2-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン；
B-132	 2-メチル-4-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン；

10

20

30

【表 4 7】

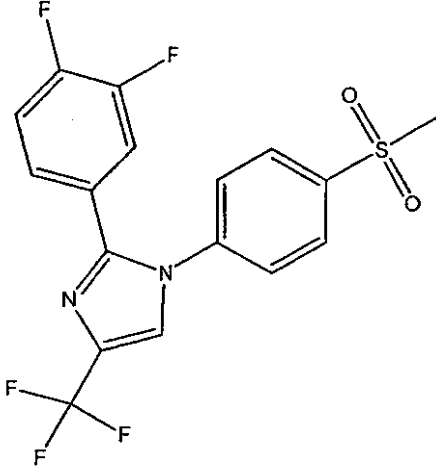
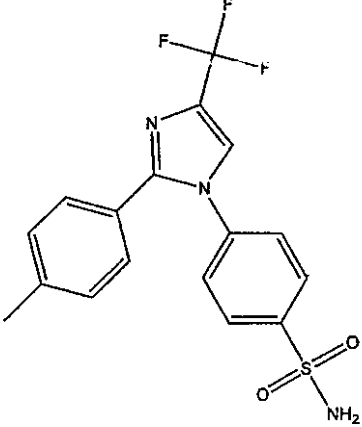
化合物番号	構造式
B-133	 2-メチル-6-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル-4-(トリフルオロメチル)] -1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン；
B-134	 4-[2-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

【表 4 8】

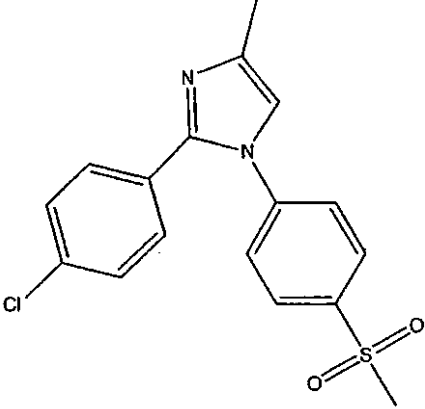
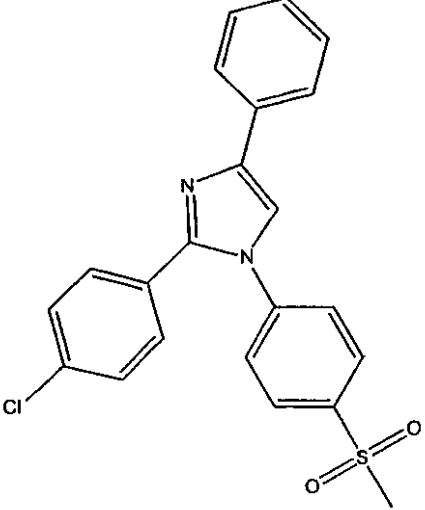
化合物番号	構造式
B-135	 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール;
B-136	 4-[2-(4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

【表 4 9】

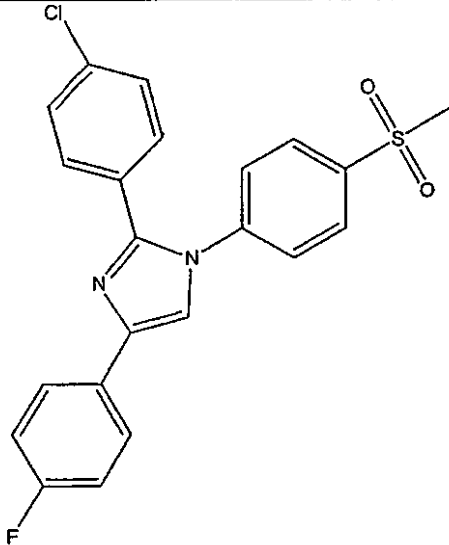
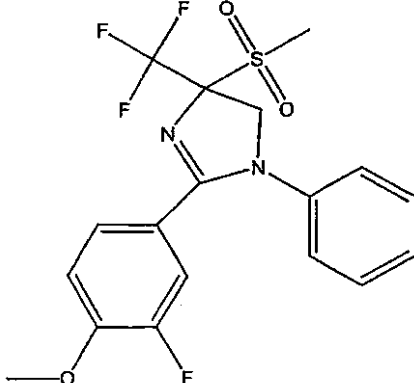
化合物番号	構造式
B-137	 2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-メチル-1H-イミダゾール；
B-138	 2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-フェニル-1H-イミダゾール；

10

20

30

【表 5 0】

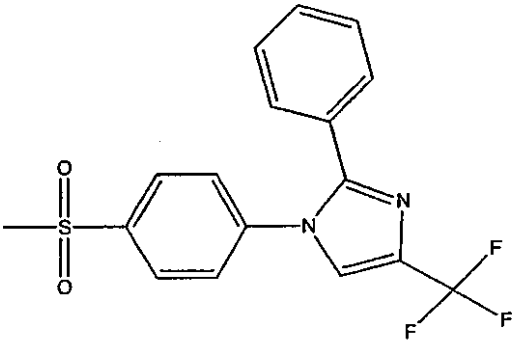
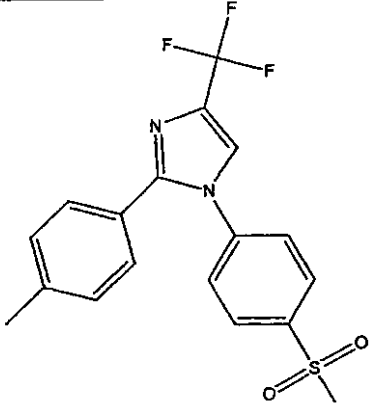
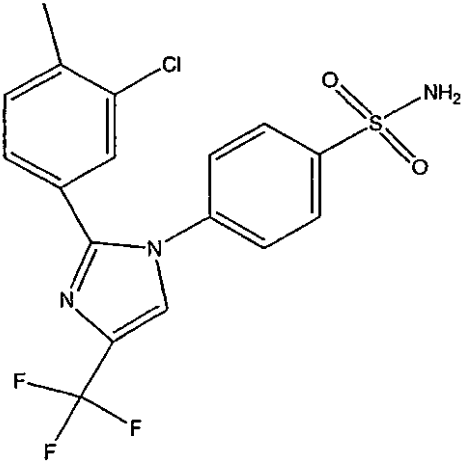
化合物番号	構造式
B-139	 2-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾール；
B-140	 2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール；

10

20

30

【表 5 1】

化合物番号	構造式
B-141	 1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール；
B-142	 2-(4-メチルフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール；
B-143	 4-[2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

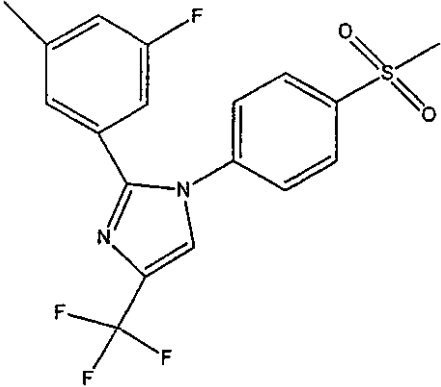
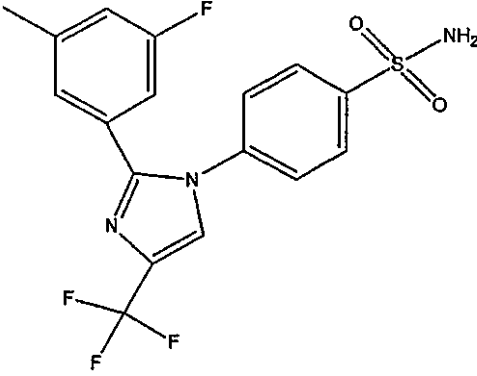
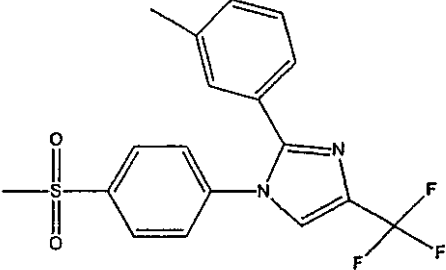
10

20

30

40

【表 5 2】

化合物番号	構造式
B-144	 2-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール；
B-145	 4-[2-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-146	 2-(3-メチルフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-トリフルオロメチル -1H-イミダゾール；

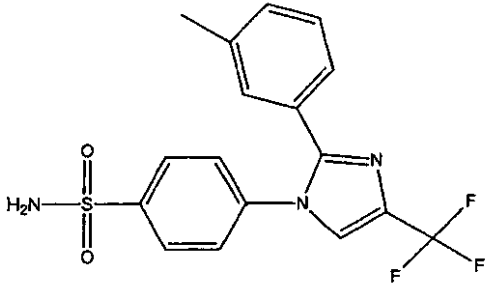
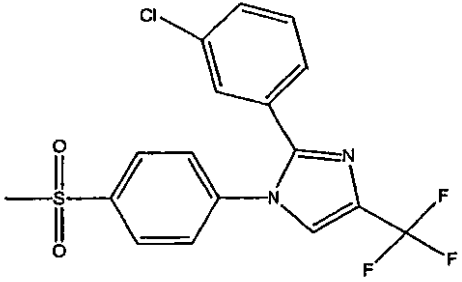
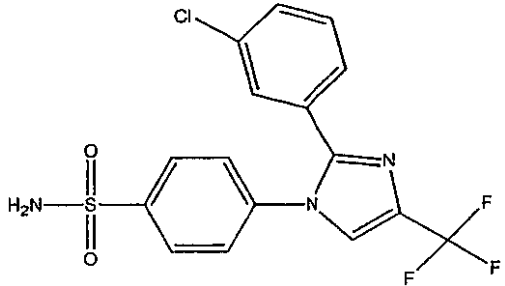
10

20

30

40

【表 5 3】

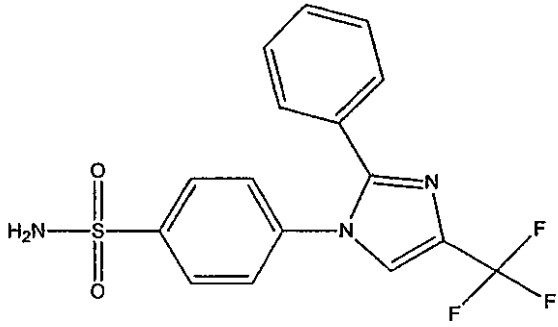
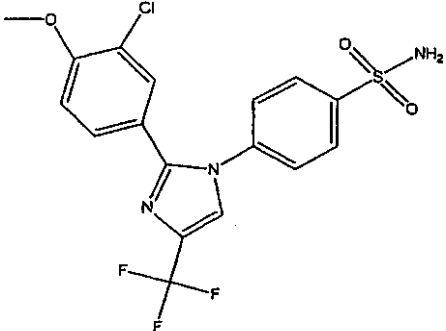
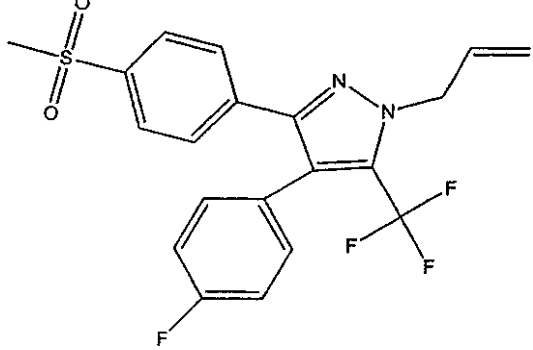
化合物番号	構造式
B-147	 4-[2-(3-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-148	 1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(3-クロロフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール；
B-149	 4-[2-(3-クロロフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

【表 5 4】

化合物番号	構造式
B-150	 4-[2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-151	 4-[2-(4-メトキシ-3-クロロフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-152	 1-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール；

10

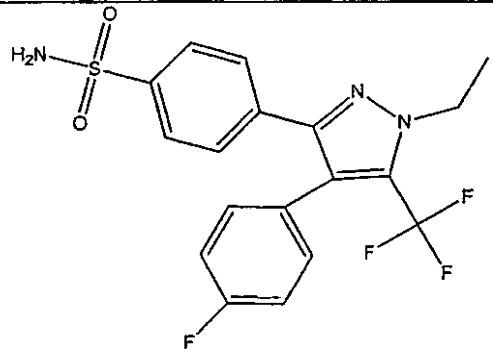
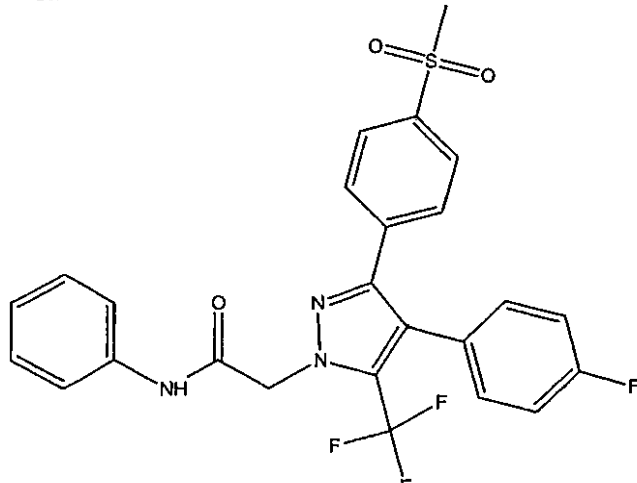
20

30

40

【 0 1 6 1 】

【表 5 5】

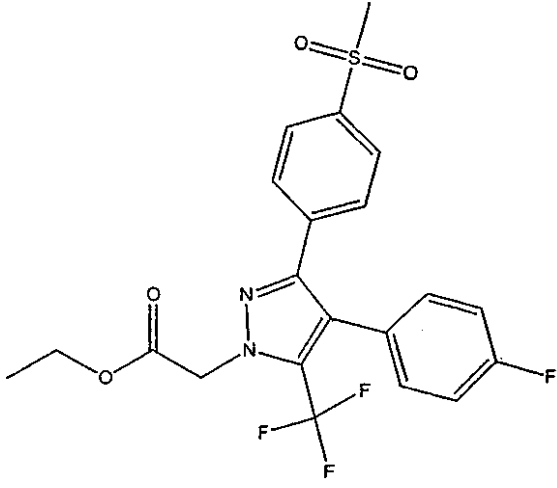
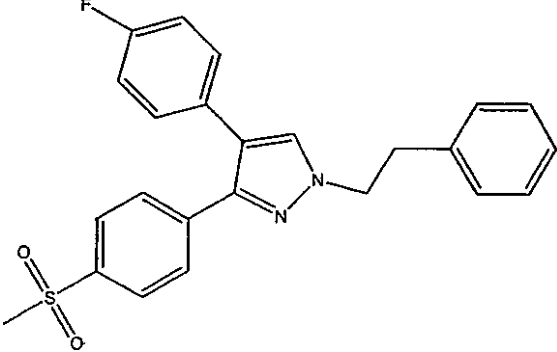
化合物番号	構造式
B-153	 4-[1-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-154	 N-フェニル[4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド；

10

20

30

【表 5 6】

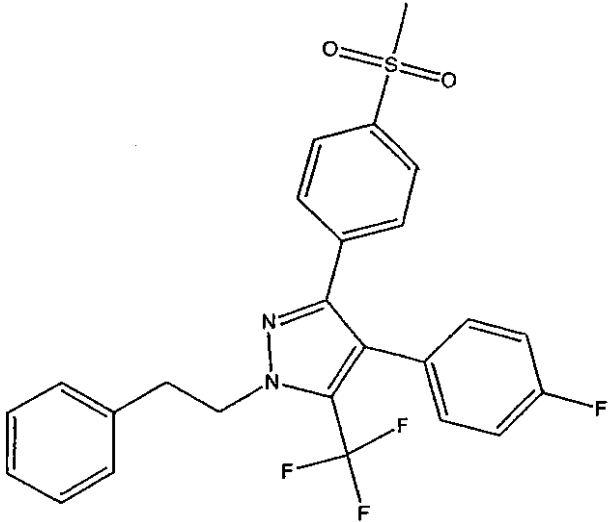
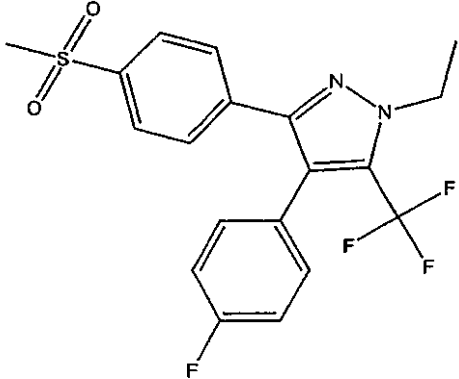
化合物番号	構造式
B-155	 [4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル；
B-156	 4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール；

10

20

30

【表 5 7】

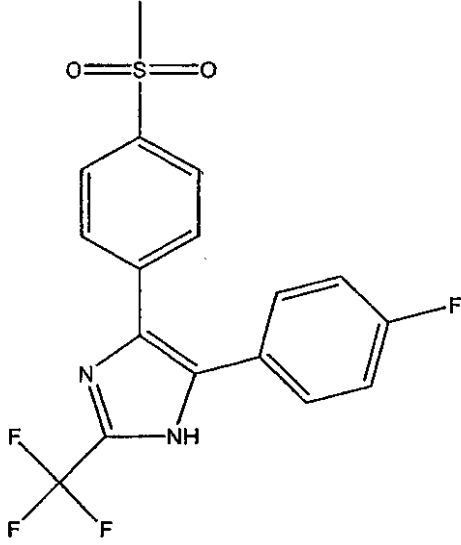
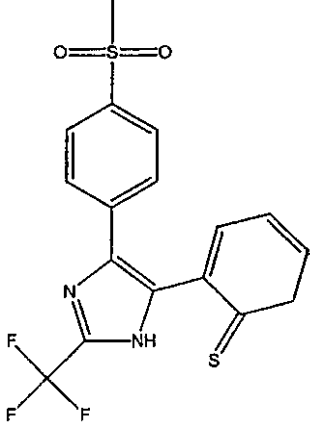
化合物番号	構造式
B-157	 4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -1-(2-フェニルエチル)-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール；
B-158	 1-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール；

10

20

30

【表 5 8】

化合物番号	構造式
B-159	 5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メチルスルホニルフェニル) -2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール;
B-160	 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(2-チオフェニル) -2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール;

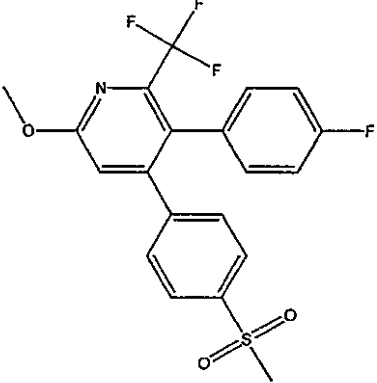
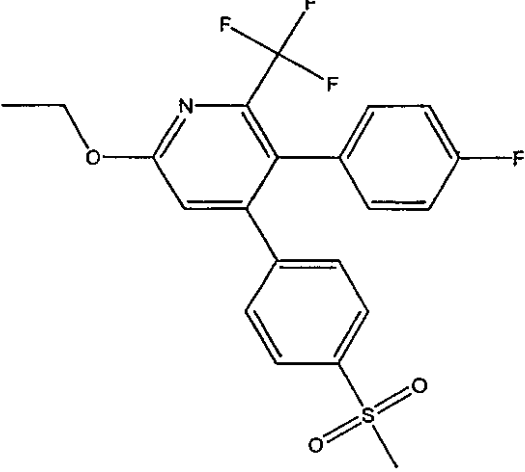
10

20

30

【 0 1 6 5 】

【表 5 9】

化合物番号	構造式
B-161	 5-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシ-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -6-(トリフルオロメチル)ピリジン;
B-162	 2-エトキシ-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -6-(トリフルオロメチル)ピリジン;

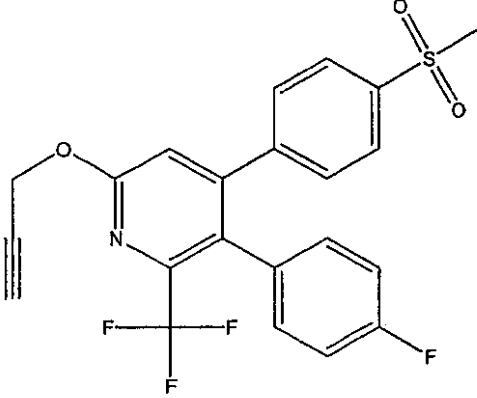
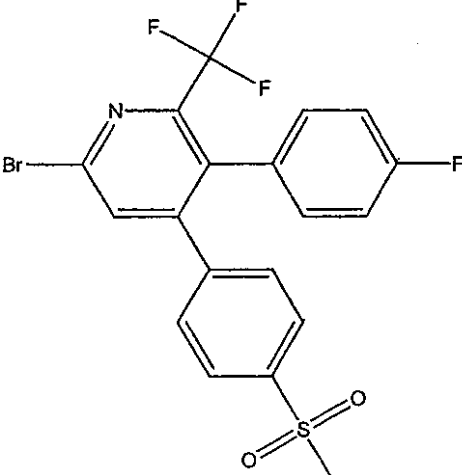
10

20

30

【 0 1 6 6 】

【表 6 0】

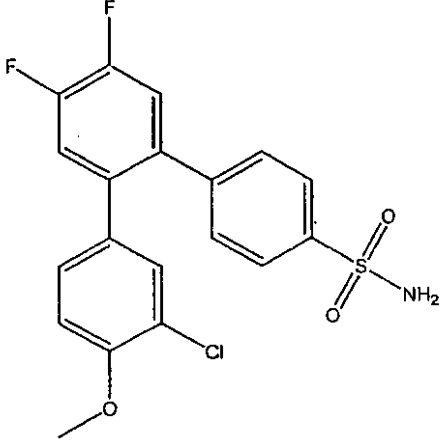
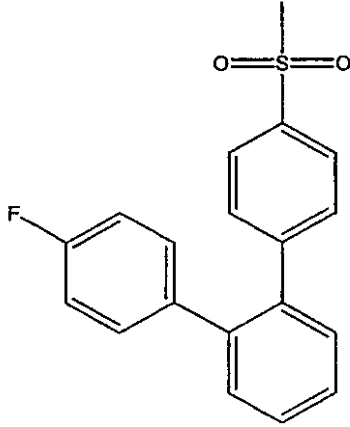
化合物番号	構造式
B-163	 5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -2-(2-プロピニルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン；
B-164	 2-ブロモ-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル] -6-(トリフルオロメチル)ピリジン；

10

20

30

【表 6 1】

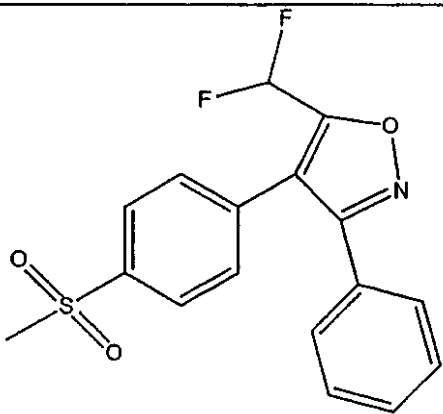
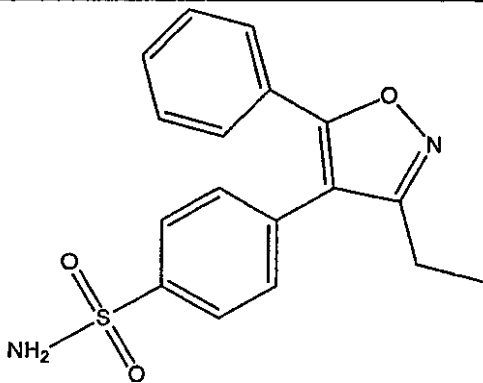
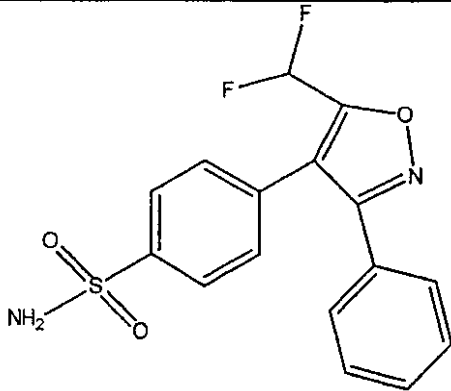
化合物番号	構造式
B-165	 4-[2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4,5-ジフルオロフェニル]ベンゼンスルホンアミド；
B-166	 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ベンゼン；

10

20

30

【表 6 2】

化合物番号	構造式
B-167	 5-ジフルオロメチル-4-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-フェニルイソキサゾール；
B-168	 4-[3-エチル-5-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-169	 4-[5-ジフルオロメチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド；

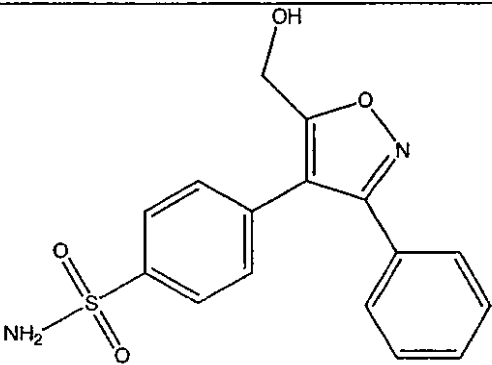
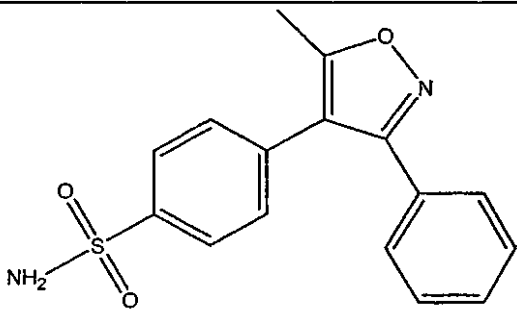
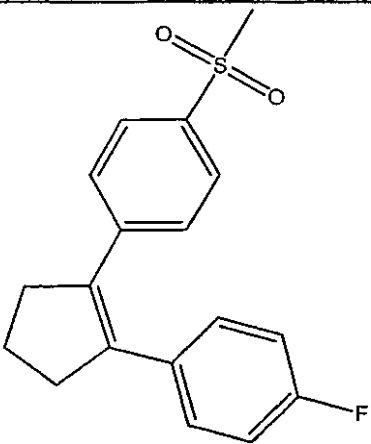
10

20

30

40

【表 6 3】

化合物番号	構造式
B-170	 4-[5-ヒドロキシメチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-171	 4-[5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-172	 1-[2-(4-フルオロフェニル)シクロペンテン-1-イル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼン；

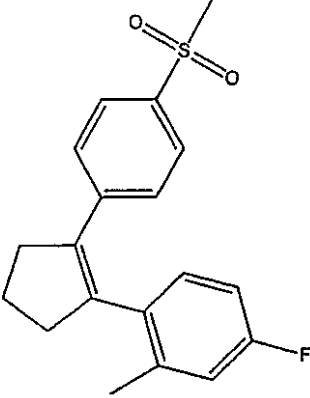
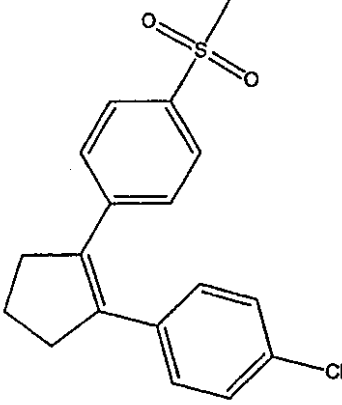
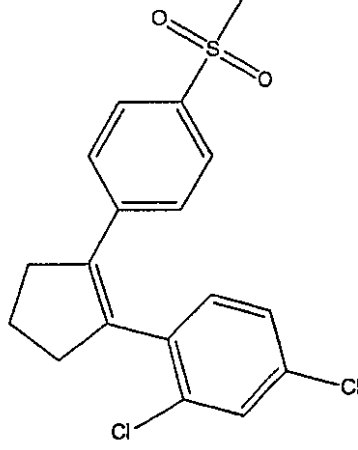
10

20

30

40

【表 6 4】

化合物番号	構造式
B-173	 1-[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)シクロペンテン-1-イル] -4-(メチルスルホニル)ベンゼン；¹
B-174	 1-[2-(4-クロロフェニル)シクロペンテン-1-イル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼン；
B-175	 1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)シクロペンテン-1-イル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼン；

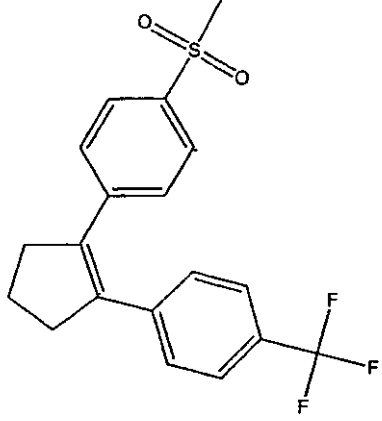
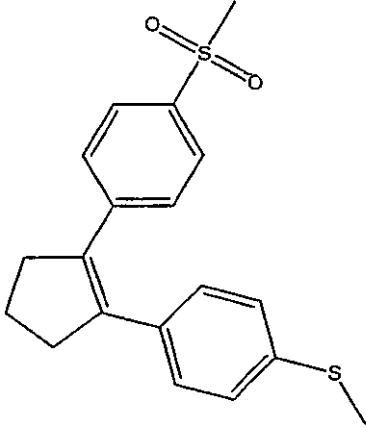
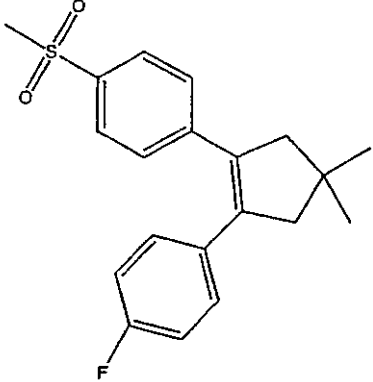
10

20

30

40

【表 6 5】

化合物番号	構造式
B-176	 1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)シクロペンテン-1-イル], -4-(メチルスルホニル)ベンゼン
B-177	 1-[2-(4-メチルチオフェニル)シクロペンテン-1-イル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼン ;
B-178	 1-[2-(4-フルオロフェニル)-4,4-ジメチルシクロペンテン-1-イル] -4-(メチルスルホニル)ベンゼン ;

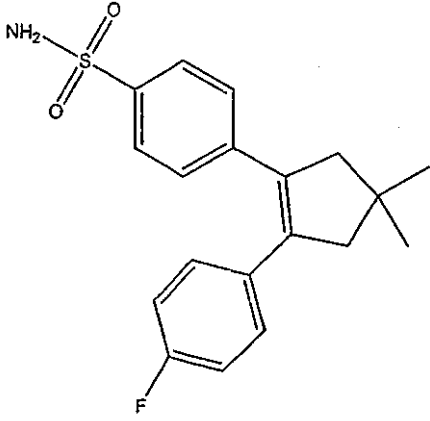
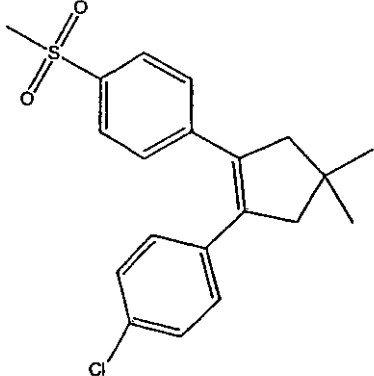
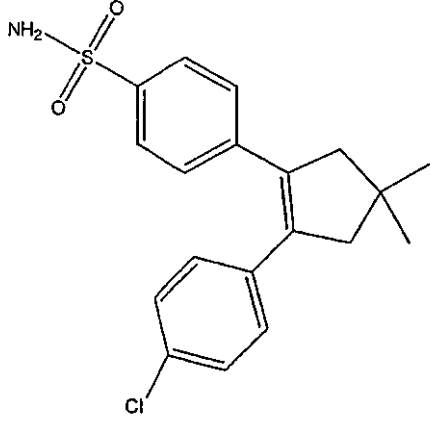
10

20

30

40

【表 6 6】

化合物番号	構造式
B-179	 4-[2-(4-フルオロフェニル)-4,4-ジメチルシクロペンテン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-180	 1-[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロペンテン-1-イル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼン；
B-181	 4-[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロペンテン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

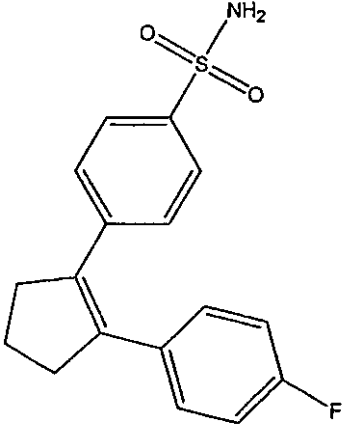
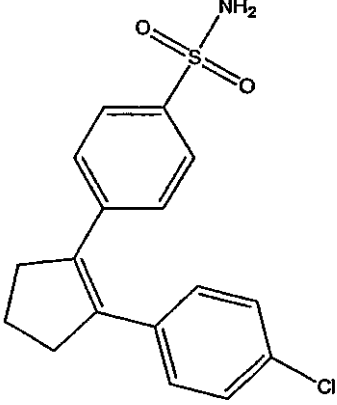
10

20

30

40

【表 6 7】

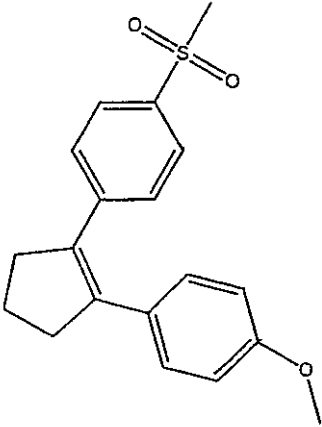
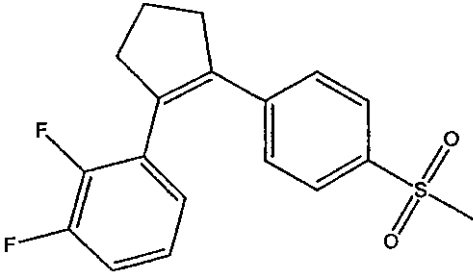
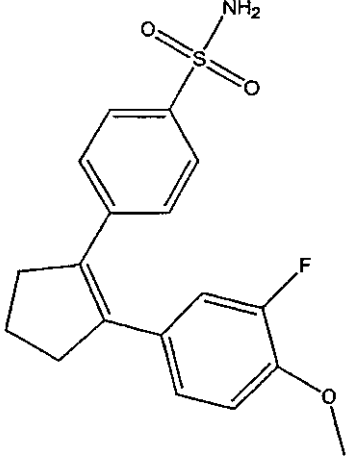
化合物番号	構造式
B-182	 4-[2-(4-フルオロフェニル)シクロペンテン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-183	 4-[2-(4-クロロフェニル)シクロペンテン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

【表 6 8】

化合物番号	構造式
B-184	 1-[2-(4-メトキシフェニル)シクロペンテン-1-イル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼン；
B-185	 1-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロペンテン-1-イル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼン；
B-186	 4-[2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)シクロペンテン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

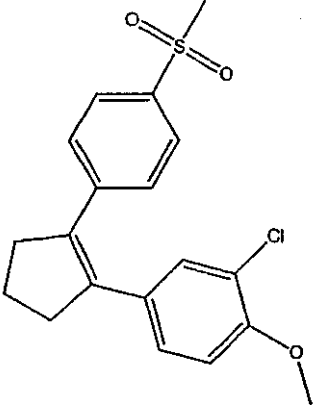
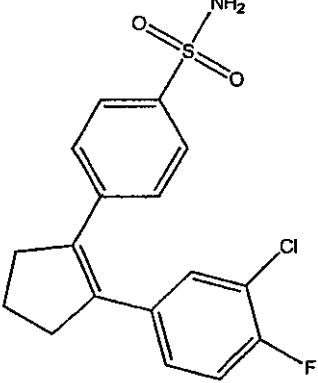
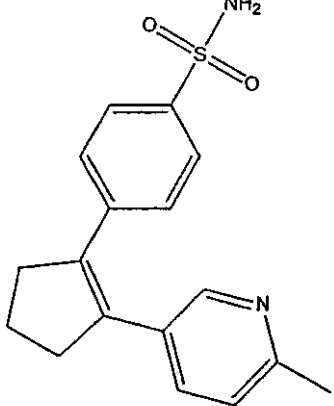
10

20

30

40

【表 6 9】

化合物番号	構造式
B-187	 1-[2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロペンテン-1-イル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼン
B-188	 4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)シクロペンテン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-189	 4-[2-(2-メチルピリジン-5-イル)シクロペンテン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

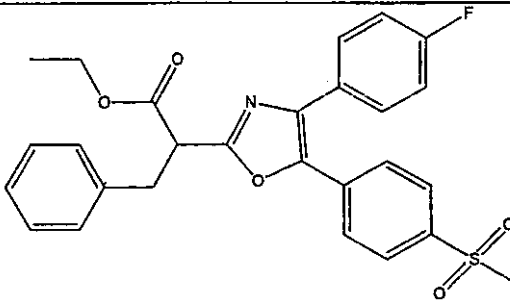
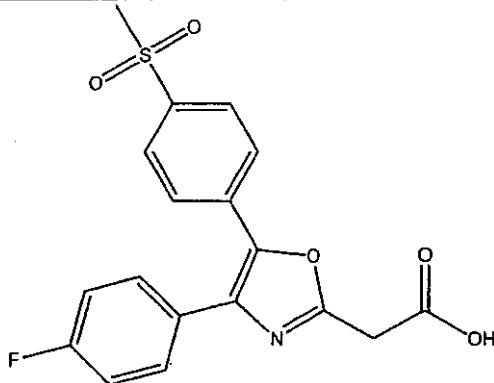
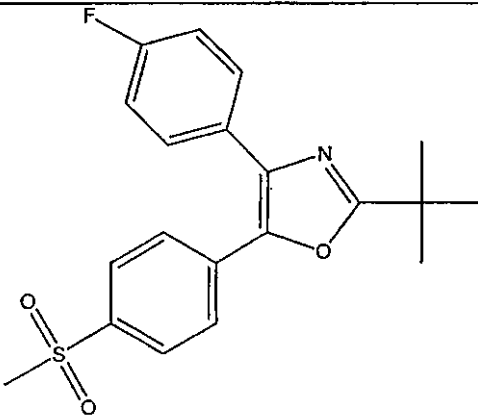
10

20

30

40

【表 7 0】

化合物番号	構造式
B-190	 2-[4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキサゾール-2-イル]-2-ベンジル酢酸エチル；
B-191	 2-[4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキサゾール-2-イル]酢酸；
B-192	 2-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキサゾール；

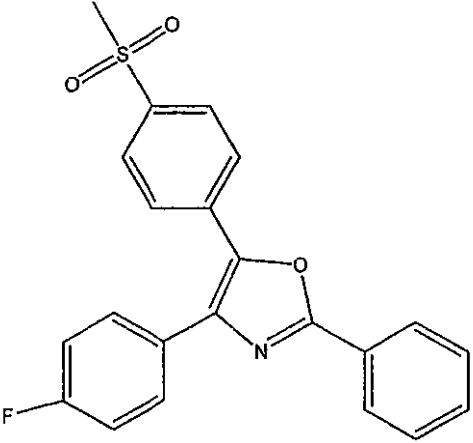
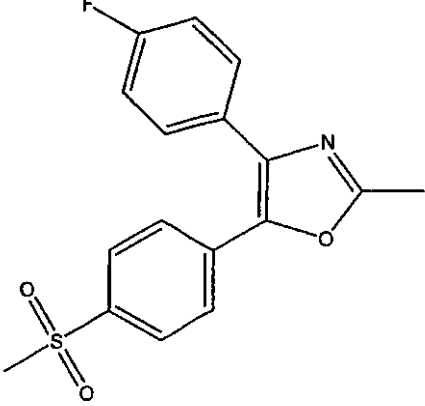
10

20

30

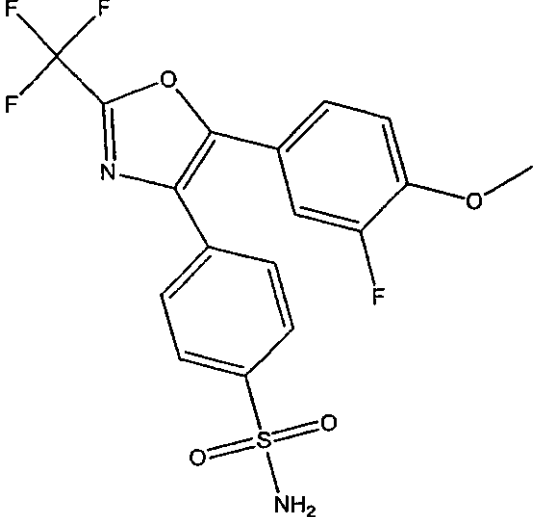
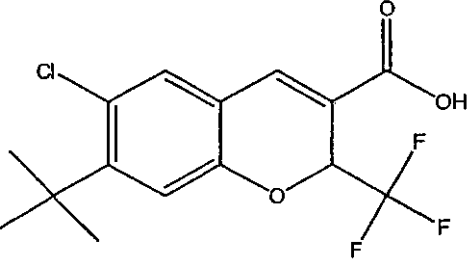
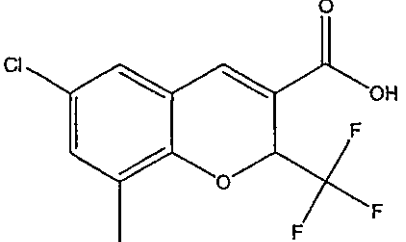
40

【表 7 1】

化合物番号	構造式
B-193	 4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-フェニルオキサゾール；
B-194	 4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキサゾール；

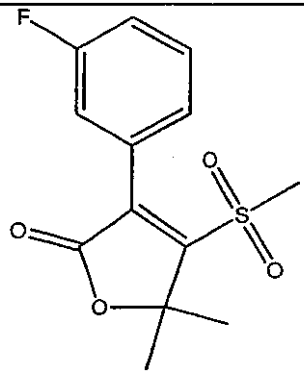
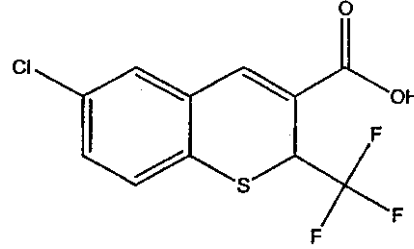
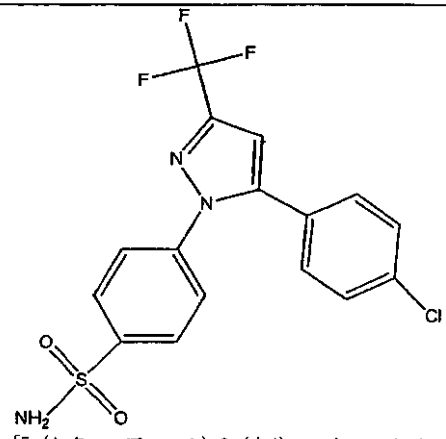
【 0 1 7 8 】

【表 7 2】

化合物番号	構造式
B-195	 4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-トリフルオロメチル-4-オキサゾリル]ベンゼンスルホンアミド；¹
B-196	 6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
B-197	 6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

【 0 1 7 9 】

【表 7 3】

化合物番号	構造式
B-198	 5,5-ジメチル-3-(3-フルオロフェニル)-4-メチルスルホニル-2(5H)-フラノン；
B-199	 6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸；
B-200	 4-[5-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

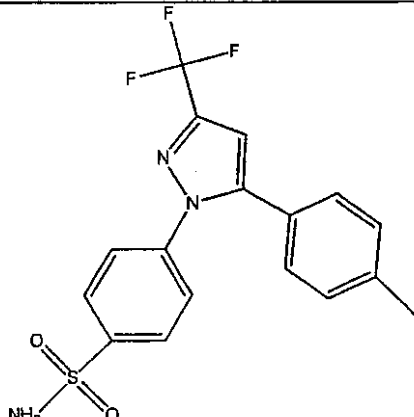
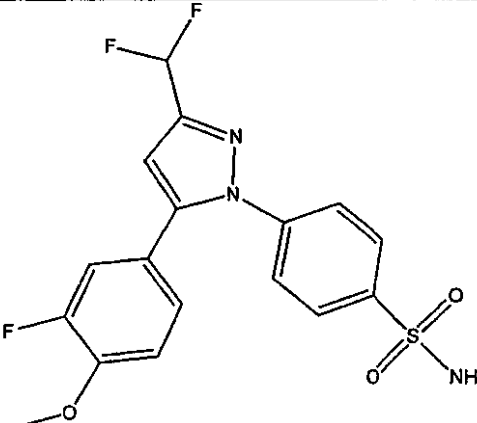
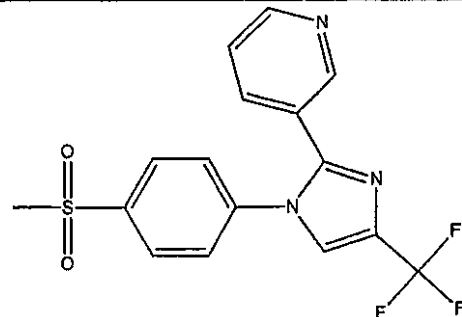
10

20

30

40

【表 7 4】

化合物番号	構造式
B-201	 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-202	 4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-203	 3-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン；

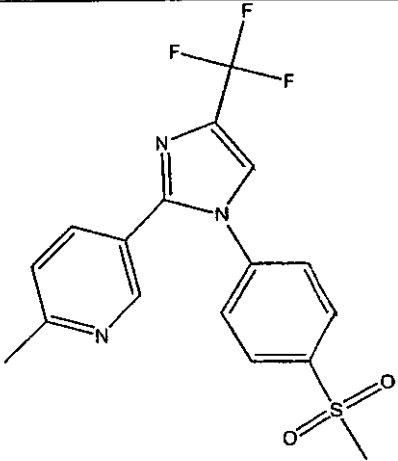
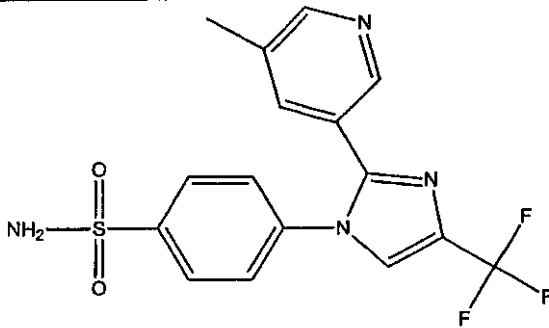
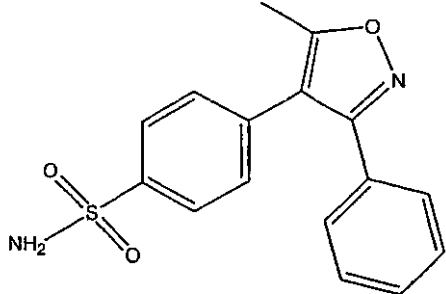
10

20

30

40

【表 7 5】

化合物番号	構造式
B-204	 2-メチル-5-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン；
B-205	 4-[2-(5-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-206	 4-[5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド；

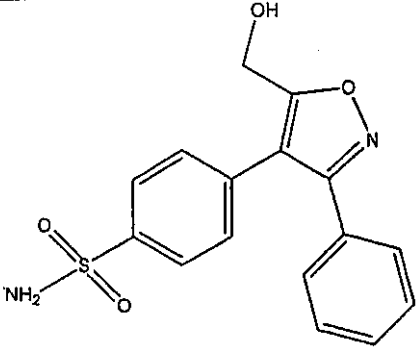
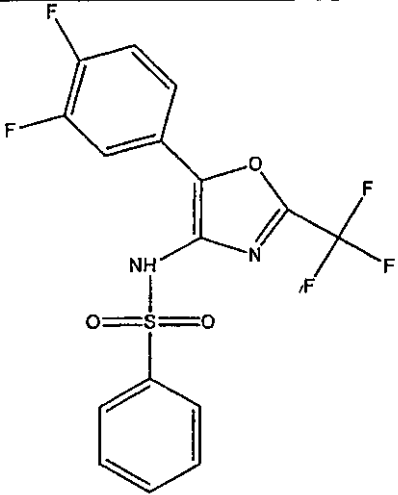
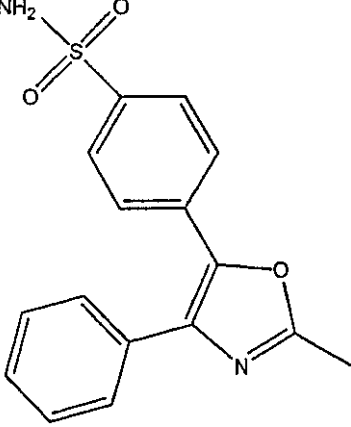
10

20

30

40

【表 7 6】

化合物番号	構造式
B-207	 4-[5-ヒドロキシメチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド；
B-208	 [2-トリフルオロメチル-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-オキサゾリル]ベンゼンスルホンアミド；
B-209	 4-[2-メチル-4-フェニル-5-オキサゾリル]ベンゼンスルホンアミド；

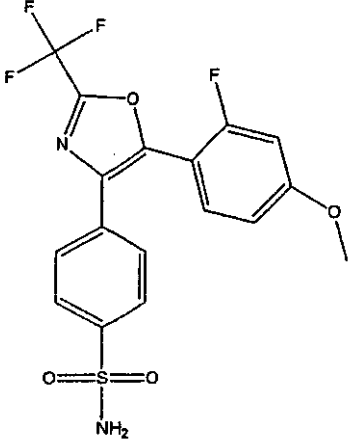
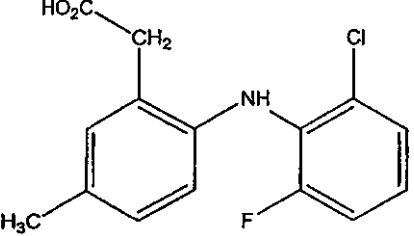
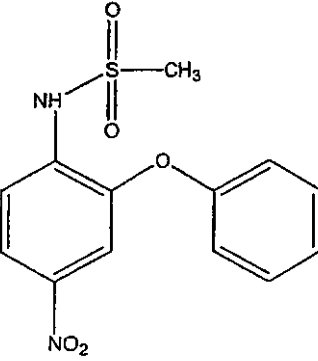
10

20

30

40

【表 7 7】

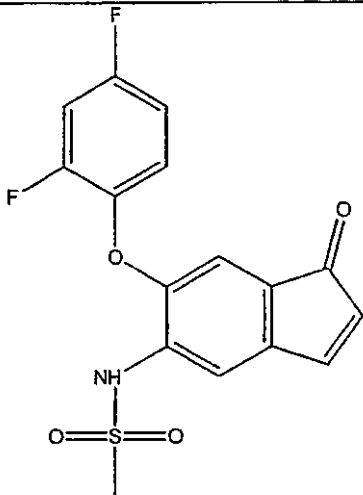
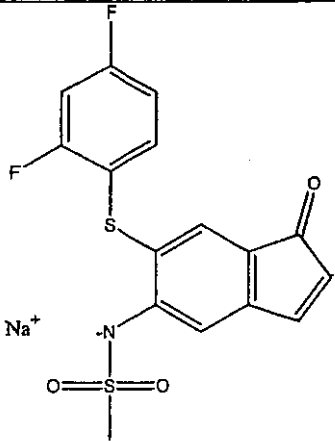
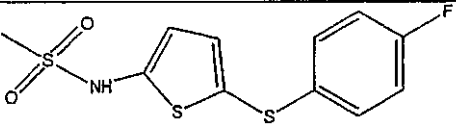
化合物番号	構造式
B-210	 4-[5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-トリフルオロメチル-4-オキサゾリル]ベンゼンスルホンアミド；
B-211	
B-212	 N-(4-ニトロ-2-フェノキシフェニル)-メタンスルホンアミド又はニメスリド

10

20

30

【表 7 8】

化合物番号	構造式
B-213	 N-[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-オキソインデン-5-イル] -メタンサルホンアミド又はフロスリド
B-214	 N-[6-(2,4-ジフルオロフェニルスルファニル)-1-オキソ-1H-インデン-5-イル] -メタンサルホンアミド・ナトリウム塩又はL-745337
B-215	 N-[5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-チオフェン-2-イル]- メタンサルホンアミド又はRWJ-63556

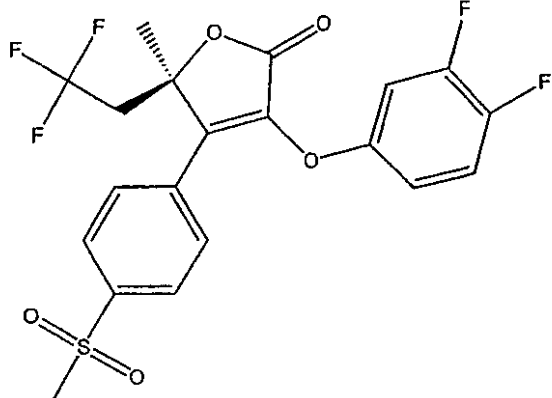
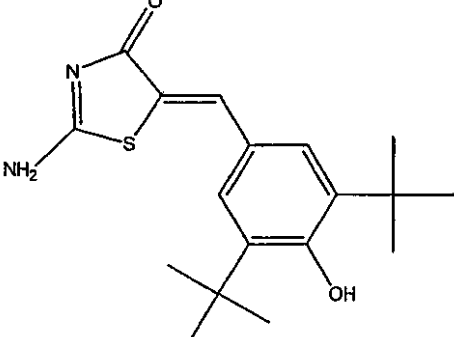
10

20

30

40

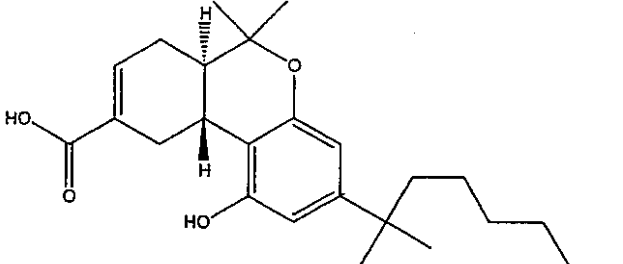
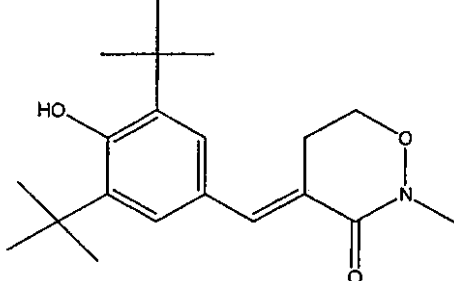
【表 7 9】

化合物番号	構造式
B-216	 3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-4-(4-メタンスルホニルフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5H-フラン-2-オン又はL-784512
B-217	 (5Z)-2-アミノ-5-[[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]メチレン-4(5H)-チアゾロン又はダルブフェロン
B-218	CS-502
B-219	LAS-34475
B-220	LAS-34555

【表 8 0】

化合物番号	構造式
B-221	S-33516
B-222	SD-8381
B-223	L-783003
B-224	 N-[3-(ホルミルアミノ)-4-オキシ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル] -メタンスルホンアミド又はT 6 1 4
B-225	D-1367
B-226	L-748731

【表 8 1】

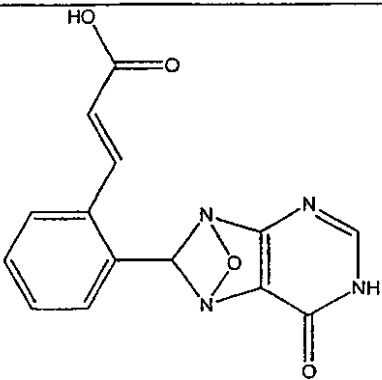
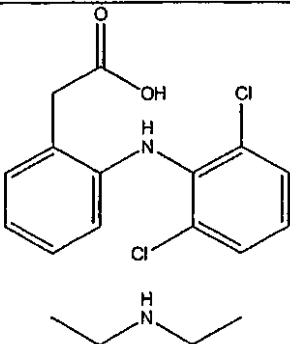
化合物番号	構造式
B-227	 (6aR, 10aR)-3-(1,1-ジメチルヘプチル)-6a,7,10,10a-テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ジベンゾ[b,d]ピラン-9-カルボン酸又はCT3
B-228	CGP-28238
B-229	 4-[[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]メチレン]ジヒドロ-2-メチル-2H-1,2-オキサジン-3(4H)-オン又はBF-389
B-230	GR-253035

10

20

30

【表 8 2】

化合物番号	構造式
B-231	 2-(6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸
B-232	S-2474
B-233	

10

20

30

【0189】

本発明に利用するシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、遊離塩基又はその製剤的に許容される酸付加塩の形態であってよい。用語「製剤的に許容される塩」には、アルカリ金属塩を生じるために、そして遊離酸若しくは遊離塩基の付加塩を生じるために一般的に使用される塩が含まれる。この塩の性質は、それが製剤的に許容されるであるとの条件で、変化してよい。本発明における使用に適した化合物の製剤的に許容される酸付加塩は、無機酸より調製しても、有機酸より調製してもよい。そのような無機酸の例は、塩酸、臭酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸である。適正な有機酸は、脂肪族、シクロ脂肪族、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸及びスルホン酸の群の有機酸より選択してよく、その例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4 - ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、β - ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸及びガラクトツロン酸である。本発明における使用に適した化合物の製剤的に許容される塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム

40

50

、カリウム、ナトリウム及び亜鉛より作製される金属塩と、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N - メチルグルカミン) 及びプロカインより作製される有機塩が含まれる。これらの塩のいずれも、対応する化合物より慣用の手段によって、例えば、適正な酸又は塩基を本明細書に示したあらゆる式の化合物と反応させることによって調製することができる。

【0190】

本発明の実施に有用なシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、医薬組成物へ製剤化して、治療有効量を送達するどの手段によって投与してもよい。そのような組成物は、慣用の無毒な製剤的に許容される担体、アジュバント、及び運搬体を所望により含有する単位投与量の製剤において、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、直腸、皮内、経皮、又は局所的に投与することができる。局所投与は、経皮パッチ又はイオン導入デバイスのような経皮投与の使用を伴ってもよい。本明細書に使用する用語「非経口」には、皮下、静脈内、筋肉内、又は胸骨内の注射、又は注入の技術が含まれる。薬物の製剤については、例えば、Hoover, John E., 「レミントン製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」マック・パブリッシング社、イーストン、ペンシルヴェニア州 (1975) と Liberman, H. A. and Lachman, L. (監修) 「医薬品の剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」マーセルデッカー、ニューヨーク、ニューヨーク州 (1980) に論じられている。

10

【0191】

注射可能調製物、例えば、無菌の注射可能な水性若しくは油性の懸濁液剤は、好適な分散若しくは湿潤剤と懸濁剤を使用する既知の技術に従って製剤化することができる。無菌の注射可能調製物はまた、無毒で非経口的に受容可能な希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液剤又は懸濁液剤でもよい。利用することができる受容可能な運搬体及び溶媒には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の脂肪油が溶媒又は懸濁媒体として慣用的に利用される。この目的のために、合成のモノ若しくはジグリセリドが含まれる、どのブランドの脂肪油を利用してもよい。さらに、注射剤の調製には、オレイン酸のような脂肪酸が有用である。ジメチルアセトアミド、イオン性及び非イオン性の界面活性剤が含まれる界面活性剤、及びポリエチレングリコールを使用することができる。上記に論じたもののような溶媒及び湿潤剤の混合物も有用である。

20

【0192】

本明細書において論じた化合物の直腸投与用の坐剤は、常温で固体であるが直腸温度では液体であり、それ故に直腸において溶けて薬物を放出する、ココア脂、合成モノ、ジ又はトリグリセリド、脂肪酸又はポリエチレングリコールのような好適な非刺激性の賦形剤と有効成分を混合することによって調製することができる。

30

【0193】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形において、化合物は、通常、指定の投与経路に適した1以上のアジュバントと組み合わせられる。経口で投与する場合、化合物は、乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、及び/又はポリビニルアルコールと混合してから、簡便な投与のために錠剤化又は被包化することができる。そのようなカプセル剤又は錠剤は、活性化合物がヒドロキシプロピルメチルセルロース中の分散物において提供され得るように、制御放出製剤を含有する場合がある。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、クエン酸ナトリウム、又はマグネシウム若しくはカルシウムの炭酸塩若しくは重炭酸塩のような緩衝剤を含んでよい。さらに、錠剤及び丸剤は、腸溶コーティング剤とともに調製してよい。

40

【0194】

治療上の目的のために、非経口投与用の製剤は、水性又は非水性の等張無菌注射溶液剤又は懸濁液剤の形態であり得る。これらの溶液剤及び懸濁液剤は、経口投与用の製剤にお

50

ける使用について言及した担体又は希釈剤の1以上を有する無菌の散剤又は顆粒剤から調製することができる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、とうもろこし油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、及び/又は様々な緩衝液に溶かすことができる。他のアジュバントと投与の形式は製剤の技術分野において十分に広く知られている。

【0195】

経口投与用の液体剤形には、当該技術分野で一般的に使用される水のような不活性希釈剤を含有する、製剤的に許容される乳剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれる場合がある。そのような組成物はまた、湿潤剤、乳化及び懸濁剤、及び甘味剤、芳香剤、及び香料のようなアジュバントを含んでよい。

10

【0196】

担体材料と組み合わせてシクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤の単回投与量となり得る有効成分の量は、患者と特別な投与形式に依存して変動するものである。一般に、医薬組成物は、約0.1~2000mgの範囲に、好ましくは約0.5~500mgの範囲に、そして最も好ましくは約1mgと約200mgの間にシクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤を含有する場合がある。約0.01~100mg/体重kg、好ましくは約0.1と約50mg/体重kgの間、そして最も好ましくは約1~20mg/体重kgの1日用量が適切であろう。1日用量は、1日につき1~4回の投薬で投与してよい。

【0197】

1つの態様において、シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤がロフェコキシブを含む場合、使用する量は、約0.15~約1.0mg/日・kg、そしてさらにより好ましくは、約0.18~約0.4mg/日・kgの範囲内にあることが好ましい。

20

【0198】

さらに別の態様において、シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤がエトリコキシブを含む場合、使用する量は、約0.5~約5mg/日・kg、そしてさらにより好ましくは、約0.8~約4mg/日・kgの範囲内にあることが好ましい。

【0199】

さらに、シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤がセレコキシブを含む場合、使用する量は、約1~約20mg/日・kg、さらにより好ましくは、約1.4~約8.6mg/日・kg、そしてなおより好ましくは、約2~約3mg/日・kgの範囲内にあることが好ましい。

30

【0200】

シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤がバルデコキシブを含む場合、使用する量は、約0.1~約5mg/日・kg、そしてさらにより好ましくは、約0.8~約4mg/日・kgの範囲内にあることが好ましい。

【0201】

さらなる態様において、シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤がパレコキシブを含む場合、使用する量は、約0.1~約5mg/日・kg、そしてさらにより好ましくは、約1~約3mg/日・kgの範囲内にあることが好ましい。

【0202】

当業者は、グッドマン・ゴールドマンの薬理書 (Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)、第9版 (1996)、付録II、1707-1711頁とグッドマン・ゴールドマンの薬理書、第10版 (2001)、付録II、475-493頁のガイダンスによっても投与量を決定し得ることを理解されよう。

40

【0203】

別の態様において、好適なシクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤を含有する医薬組成物はまた、血管閉塞の部位に局所投与してよい。例えば、そして限定せずに、シクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤は、脈管構造へ埋め込まれるステントへ組み込んでよい。ステントは生物分解性ポリマーでコートして、その中へシクロオキシゲナーゼ-2選択阻害剤を組み込む。ポリマーがゆっくり分解しながら、それはシクロオキシゲナーゼ-2選択阻害

50

剤をステント周囲の領域へ放出するだろう。生物分解性ポリマーでコートしたステントの例は、Strecker et al. (Cardiovasc. Intervent. Radiol., 21: 487-496, 1998)に見出すことができる。あるいは、局所投与は、閉塞周囲の血管壁へ埋め込まれるミクロスフェアの使用によって達成してよい。化合物の血管壁への投与についてのミクロスフェアの使用の例は、Valero et al. (J. Cardiovasc. Pharmacol. 31: 513-519, 1998)に見出すことができる。また含まれるのは、カテーテルをベースとする局所送達システムである。カテーテルベースの局所伝達システムの非限定的な例には、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤を吸収してから、血管壁に対して圧迫されるときにそれを放出する、親水コートされたカテーテルバルーンと、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤を血管壁に対して噴霧して、それにより血管壁中にそれを埋め込む高速ジェットを使用する、有孔バルーンカテーテルが含まれる。

10

【0204】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤に加えて、本発明の組成物はまた、血栓溶解剤を含む。どの血栓溶解剤も、本発明において、その薬剤が所望される度合いの血栓溶解を達成することが可能である程度まで使用してよい。好ましい態様において、血栓溶解剤は、プラスミノゲンアクチベーターである。プラスミノゲンアクチベーターはセリンプロテアーゼであり、プラスミノゲンのプラスミンへの変換を触媒することによってその薬理学的効果を発揮する。次いで、プラスミンは、凝血塊の不溶性フィブリンを可溶性の産物へ変換して、それにより血塊溶解を引き起こす。本発明における使用に適したプラスミノゲンアクチベーターには、アルテプラゼ、レテプラゼ、及びテネクテプラゼのような組織プラスミノゲンアクチベーター (t - P A)、並びにストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、アニストレプラゼのような他のプラスミノゲンアクチベーターが含まれる。表 4 は、これら血栓溶解剤のそれぞれについてのある特性の比較を提供する。

20

【0205】

表 4

血栓溶解剤の比較

【0206】

【表 8 3】

特性	ストレプト キナーゼ	アニストレ プラゼ	ウロキナー ゼ	アルテプラ ーゼ	レテプラ ーゼ	テネクテ プラゼ
分子量(Da)	47,000	131,000	31,000・ 55,000	70,000	39,000	70,000
プラスミノゲ ン活性化の方法	間接的	直接的	直接的	直接的	直接的	直接的
半減期(分)	15・25	50・90	15・20	4・8	13・16	20・25
抗原性	あり	あり	なし	なし	なし	なし
好ましい投薬法	静脈内注入	静脈内単回 ボラス	静脈内注入	静脈内ボー ラス又は静 脈内注入	静脈内二回 ボラス	静脈内単回 ボラス
消失部位	肝臓	肝臓	肝臓	肝臓	肝臓及び 腎臓	肝臓

30

40

【0207】

好ましい態様において、血栓溶解剤は、t - P A である。t - P A が本発明における使用に特に適しているのは、それが循環プラスミノゲンよりもフィブリン結合性プラスミノゲンの活性化にきわめて特異的であるからである。循環プラスミノゲンに対して、

50

フィブリン結合性プラスミノーゲンを選択的に活性化する能力がきわめて有利であるのは、フィブリン結合性プラスミノーゲンの活性化が血塊溶解を直接もたらすからである。一方、循環プラスミノーゲンの活性化は、未結合プラスミノーゲンの分解だけでなく、凝固因子Ⅴ及びⅤⅠⅠⅠの不活性化をもたらし、それにより溶解状態をもたらし、全身性出血のリスクを高める。

【0208】

t - P A は、いくつかの供給源より入手することができる。例えば、1つの態様において、t - P A は、米国特許第 4, 8 5 3, 3 3 0 号（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるような、当業者によく知られた組換え D N A 技術を使用して大量に產生することができる。あるいは、別の態様において、t - P A は、ヒト t - P A の生合成されたグリコシル化型であるアルテプラゼ（ブランド名「A c t i v a s e」、ジェネンテク社により供給）、ヒト t - P A の非グリコシル化欠失突然変異体であるレテプラゼ（ブランド名「R e t a v a s e」、ベーリンガー・マンハイムにより供給）、及びテネクテプラゼ（ブランド名「T N K a s e」、ジェネンテク社により供給）といったいくつかの市販の供給源より入手してよい。アルテプラゼ、レテプラゼ、又はテネクテプラゼのような、t - P A のヒト誘導体の使用は、被検者がヒトであるとき免疫応答が誘発されないので、特に好ましい。

10

【0209】

t - P A を使用するとき、天然に存在する t - P A の変異体も利用し得ることも、本発明の範囲内にある。好ましい態様において、そのような t - P A の変異体は、増加した半減期、又は身体からのより遅いクリアランス速度を有する場合がある（例えば、Verstraete, M. (1999)「より新しい血栓溶解剤（Newer Thrombolytic Agents）」Annals, Academy of Medicine, Singapore 28(3): 424-433 を参照のこと）。例えば、t - P A 調製物をより安定にする、275、276及び277位のタンパク分解切断部位でのアミノ酸置換を有する変異体を使用してよい。アミノ酸117～119、184～186及び448～45でのグリコシル化突然変異体は、フィブリン結合性プラスミノーゲンへのより高い比活性を明示し、そのような変異体も本発明の実施に使用してよい。t - P A はまた、アミノ酸51～87を欠失させるように修飾して、血漿からのより遅いクリアランスを有する変異体をもたらし得る。これらの変異体は、本発明において利用し得る既知の t - P A の変異体の亜集合だけを代表する。

20

30

【0210】

また、t - P A 以外の血栓溶解剤も本発明の実施に使用し得ると考慮される。ひとつのそのような態様において、血栓溶解剤は、ストレプトキナーゼ又はアニストレプラゼである。ある種のβ - 溶血連鎖球菌は、これら薬剤の両方を産生する。故に、ストレプトキナーゼとアニストレプラゼの両方が細菌タンパク質より産生されるので、これらの薬剤は、ヒトへ投与するときに、免疫応答を誘発する。さらに、t - P A と異なり、両剤は、フィブリン結合性プラスミノーゲンだけでなく、循環プラスミノーゲンも活性化する。両剤は、市販の供給源より入手することができる。

【0211】

なお別の態様において、血栓溶解剤は、ウロキナーゼである。ウロキナーゼは、培養ヒト腎臓細胞より産生することができる。t - P A のように、そしてストレプトキナーゼとは異なるので、ウロキナーゼは、ヒトへ投与するときに、免疫応答を誘発しない。しかしながら、この薬剤は、フィブリン結合性プラスミノーゲンだけでなく、循環プラスミノーゲンも活性化する。ウロキナーゼは、いくつかの市販供給源より入手することができる（例えば、ウロキナーゼは、アボット・ラボラトリーズにより供給される）。

40

【0212】

血栓溶解剤は、当該技術分野で一般的に知られているどの好適な手段によって被検者へ投与してもよい。好ましい態様において、血栓溶解剤は、ボーラス注射によるか又は静脈内注入により、又はこれらの組合せにより投与する。ボーラス注射は、静脈内、筋肉内、又は皮下でも行なうことができる。好ましい態様において、ボーラスは、静脈内注射とし

50

て投与する。

【0213】

一般的に言って、投与する特別な薬剤の薬物動態により、最も好ましい投与方法及び投薬方式が決定される。例えば、血栓溶解剤がアルテプラゼのように速やかな血漿クリアランス時間と短い半減期を有する場合、好ましい投与の形式はボラス注射であり、静脈内注射がこれに続く。あるいは、血栓溶解剤がアニストレプラゼ又はテネクテプラゼのようにより遅い血漿クリアランス時間とより長い半減期を有する場合、好ましい投与の形式は、単回ボラス注射である。

【0214】

薬剤中の血栓溶解作用のあるタンパク質はまた、医薬品として製剤化することができる。これら薬剤の医薬型の製造には、通常の医薬アジュバントと添加材料（例、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の医薬型の調製について上記に論じたような）を使用してよい。さらに、塩基性アミノ酸（アルギニン、リジン又はオルニチン）のような安定化剤又は可溶化剤を使用してよい。投与に適した製剤型は、先行技術より知るか、又は通常の方法に従って製造することができる（例、米国特許第 4, 477, 043 号；EP 0, 228, 862；WO 91/08763；WO 91/08764；WO 91/08765；WO 91/08766；WO 91/08767 又は WO 90/01334）。この材料は、上記に詳述したように、凍結乾燥型でも注射溶液剤としても投与することができる。

【0215】

担体材料と組み合わせて単一剤形を製造し得る有効な血栓溶解剤の量は、治療される被検者、治療すべき血管閉塞イベント、そして特別な投与方法に依存して変動するものである。各剤形の個別量に含まれる有効成分の単位含量は、いくつかの個別量の投与により必要な有効量に達することができるので、それだけで有効量を構成する必要はないと理解される。投与量の選択は、利用する剤形、治療される状態、そして当業者の決定に従って達成すべき特別な目的に依存する。

【0216】

例を挙げると、1つの態様において、血栓溶解剤がストレプトキナーゼであり、急性心筋梗塞（AMI）のヒト被検者へ投与する場合、使用する量はほぼ 100 万～150 万 IU の範囲にあり、静脈内注入により約 50～65 分にわたり投与するのが典型的である。なお別の態様において、ストレプトキナーゼを肺塞栓症のヒト被検者へ投与する場合、使用する量はほぼ 200,000～250,000 U の範囲にあり、30～40 分にわたり投与して、それに続き 1 時間につきさらにほぼ 50,000～100,000 U をほぼ 24 連続時間投与することが好ましい。

【0217】

さらに例を挙げると、血栓溶解剤がアルテプラゼであり、AMI のヒト患者へ投与する場合、使用する量は約 10～15 mg であり、静脈内ボラスにより投与して、それに続いて約 0.50～0.75 mg/kg を約 30～40 分にわたる静脈内注入により投与してから、それに続き 0.5 mg/kg を約 60 分にわたり注入することが好ましい。一般的に言って、AMI のヒト被検者の治療のために投与する量は、典型的には、約 90 分にわたり約 100 mg の投与を超えない。別の態様において、アルテプラゼを肺塞栓症のヒト被検者へ投与する場合、使用する量はほぼ 50～100 mg の範囲内にあり、ほぼ 1～2 時間にわたり投与することが好ましい。なお別の態様において、アルテプラゼを急性虚血卒中のヒト被検者へ投与するとき、典型的には、使用する量は約 0.5～約 1.0 mg/kg であり、ほぼ 50 分～約 65 分にわたり投与する。

【0218】

なお別の態様において、血栓溶解剤がウロキナーゼであり、AMI のヒト被検者へ投与するとき、使用する量はほぼ 500,000～750,000 IU の範囲にあり、約 1～2 時間にわたる静脈内注入により投与することが好ましい。別の態様において、ウロキナーゼを肺塞栓症のヒト被検者へ投与する場合、使用する量はほぼ 4,000～4,400 U/kg の範囲内にあり、約 10～20 分にわたり投与して、それに続き約 4,400 U

10

20

30

40

50

/ k g / 時間の用量をほぼ 1 2 ~ 2 4 連続時間の間投与することが好ましい。

【 0 2 1 9 】

さらなる態様において、血栓溶解剤がレテブラーゼであり、A M I のヒト被検者へ投与する場合、使用する量は約 5 ~ 1 0 U で、約 2 ~ 5 分にわたり静脈内ボラス注射により投与して、約 3 0 分後に反復量がそれに続くことが好ましい。典型的には、投与する量は約 3 5 分にわたり約 2 0 U の投与を超えない。

【 0 2 2 0 】

さらに、血栓溶解剤がテネクテブラーゼであり、A M I のヒト被検者へ投与する場合、被検者の体重に依存して、様々な量を与えられる。例えば、被検者が 6 0 k g 未満である場合、好ましくは約 3 0 m g を投与して、被検者が約 6 0 ~ 6 9 k g である場合、約 3 5 m g を約 5 秒にわたるボラス注射として投与する。

10

【 0 2 2 1 】

さらに、血栓溶解剤がアニストレブラーゼであり、A M I のヒト被検者へ投与する場合、使用する量はほぼ 2 0 ~ 3 0 I U の範囲内であって、約 2 ~ 5 分にわたるボラス注射により投与することが好ましい。

【 0 2 2 2 】

上記に詳述したように、血管閉塞イベントの発現後の血栓溶解剤の投与の時機は、治療される特別な血管閉塞イベントに依存してかなり変動するものである。一般的に言って、血栓溶解剤は、好ましくは、血管閉塞イベントの発現後すぐに被検者へ投与する。例を挙げると、血管閉塞イベントが A M I であるならば、血栓溶解剤は、好ましくは、A M I の症状の発現の 2 4 時間以内に被検者へ投与する。より好ましくは、血栓溶解剤は、A M I の症状の発現の約 0 ~ 1 2 時間以内に投与する。さらにより好ましくは、血栓溶解剤は、A M I の症状の発現の約 0 ~ 6 時間以内に投与する。なおより好ましくは、血栓溶解剤は、A M I の症状の発現の約 0 ~ 1 時間以内に投与する。さらなる例を挙げると、血管閉塞イベントが急性虚血発作であるならば、好ましくは、血栓溶解剤は、急性虚血発作の症状の発現後約 0 ~ 4 時間以内に投与する。さらにより好ましくは、血栓溶解剤は、急性虚血発作の症状の発現後約 0 ~ 2 時間以内に投与する。なおより好ましくは、血栓溶解剤は、急性虚血発作の症状の発現後約 0 ~ 1 時間以内に投与する。

20

【 0 2 2 3 】

同様に、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の投与の時機も変動してよい。例えば、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、血管閉塞イベントに先立つ時点、血管閉塞イベントの時点、又は血管閉塞イベントの後の時点からはじめて投与することができる。投与は単回用量による場合があるか、又は、より好ましくは、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤は、延長された期間にわたって与えられる。シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の投与は、血管閉塞イベント後の期間の間延長することが好ましい。1つの態様において、投与は、血管閉塞イベントに続く 6 ヶ月の間継続される。他の態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の投与は、血管閉塞イベント後、1 週、2 週、1 ヶ月、3 ヶ月、9 ヶ月、又は 1 年の間継続される。1つの態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の投与は、血管閉塞イベントに続く被検者の終生の間継続される。

30

【 0 2 2 4 】

血栓溶解剤の投与に関連したシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤の投与の時機も、被検者それぞれで変動し、治療される血管閉塞イベントに依存する場合がある。本発明の 1 つの態様において、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤と血栓溶解剤は実質的に同時に投与してよく、両剤がほぼ同じ時点で被検者へ投与し得ることを意味する。例えば、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグは、血栓溶解剤の開始と同じ日に始まり、血栓溶解剤の終了後の期間まで延びる連続期間の間投与する。あるいは、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤と血栓溶解剤は連続的に投与してよく、それらが別々の治療の間別々の時点で投与されることを意味する。1つの態様において、例えば、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤又はその製剤的に許容される塩若しくはプロドラッグは、血栓溶解剤の投与に先立って始まり、血栓溶解剤の投与後に

40

50

終わる連続期間の間投与する。当然ながら、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤を血栓溶解剤より頻繁に投与することも、より頻繁でなく投与することも可能である。当業者は、治療される特別な血管閉塞イベントに依存して、特別な被検者に適した治療方式を容易に設計することができる。さらに、本発明の実施においては様々な投与の時機及び方法を組み合わせることが可能であり、おそらくは望ましいことが当業者には明らかであろう。

【0225】

治療有効量のシクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤と治療有効量の血栓溶解剤を含んだ本発明の組成物を利用して、血管閉塞イベント又は関連障害を治療することができる。例を挙げると、そのような血管閉塞イベント又は関連障害には、限定されないが、心筋梗塞、卒中、心筋梗塞及び卒中が含まれる一過性虚血発作、一過性黒内障、大動脈弁狭窄、心臓狭窄、冠状狭窄、及び肺狭窄が含まれる。狭窄は、管又は溝の狭小化又は狭窄である。冠状狭窄は、冠状動脈の狭小化又は狭窄である。心臓狭窄は、心臓の流路又は腔の狭小化又は減少である。肺狭窄は、肺動脈と右心室の間の開口部の狭小化である。大動脈弁狭窄は、心臓又は大動脈そのものの大動脈弁口の狭小化である。

10

【0226】

いくつかの側面において、本発明は、血管閉塞イベントのリスクがある被検者への治療を提供する。これらの被検者は、以前に血管閉塞イベントを経験してもしていなくてもよい。本発明には、血管閉塞イベントに先立つ、血管閉塞イベントの時点での、そして血管閉塞イベントの後での被検者の治療が含まれる。従って、本明細書に使用されるように、被検者の「治療」は、予防上の治療と療法上の治療の両方が含まれると企図され、血管閉塞イベントの症状又は発生を制限するか又は完全に消失させるために使用することができる。1つの態様において、被検者は血管閉塞イベントの諸症状を明示する場合がある。

20

【0227】

本発明にはまた、血栓症イベントのような血管閉塞イベントの異常に高められたリスクを有する被検者の治療が含まれる。被検者は、血管系疾患を有する場合がある。血管系疾患は、アテローム性動脈硬化症、心臓血管系疾患、脳血管系疾患、腎血管系疾患、腸間膜血管系疾患、肺血管系疾患、眼血管系疾患又は末梢血管系疾患からなる群より選択され得る。

【0228】

しかしながら、好ましい態様において、被検者は、一次血栓性イベントのような一次血管閉塞イベントを経験したことがある。本発明の組成物は、一次血管閉塞イベントの後で被検者へ投与してよい。本発明の方法にはまた、二次血栓性イベントのリスクを抑えるか又は既存の血栓性イベントの進行を阻むための被検者の治療が含まれる。例を挙げると、血栓性イベントは、動脈血栓症、冠動脈血栓症、心臓弁血栓症、冠状狭窄、ステント血栓症及び移植片血栓症からなる群より選択される場合がある。血管閉塞イベントにはまた、血栓性イベント又は血栓塞栓性イベントより生じ得る障害又は状態が含まれ、これに関し言えば、血管閉塞イベントには、限定されないが、心筋梗塞、卒中、及び一過性虚血発作が含まれる。重要な態様において、血管閉塞イベントは、心筋梗塞である。1つの態様において、被検者は、心筋梗塞を経験したことがある。高コレステロール血症、高血圧症、又はアテローム性動脈硬化症を有する被検者も本発明の方法によって治療することができる。

30

40

【0229】

なお別の態様において、被検者は、選択外科的処置を受ける予定である被検者である。本発明の組成物は、選択外科的処置に先立ってそのような被検者へ投与してよい。本発明の方法はまた、外科的処置を受けた被検者に対しても向けられる場合がある。本明細書に使用する「外科的処置」は、外科的処置と模範的にみなされてきた処置だけでなく、動脈造影法、血管造影法、血管形成術及びステント導入法といった介入的な心臓学の処置も含まれることを意味する。従って、外科的処置は、選択的であってもなくても、冠血管造影法、冠ステント置換術、冠バイパス手術、大動脈処置、末梢ステント置換術、血管移植、血栓切除術、末梢血管手術、血管手術、臓器移植、人工心臓移植、血管形成術、血管レー

50

ザー療法、血管置換術、補綴弁置換術及び血管ステント導入法からなる群より選択される場合がある。

【0230】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択阻害剤と血栓溶解剤に加えて、本発明の組成物には、血管閉塞イベントの影響を改善するどの薬剤も含めてよい。好ましい態様において、該薬剤は、ヘパリンのようなトロンビン阻害剤とワルファリンのような X a 因子阻害剤が含まれる抗凝固薬である。追加の態様において、該薬剤は、G P I I b / I I I a 阻害剤のような抗血小板阻害剤である。追加の薬剤には、限定されないが、H M G - C o A シンターゼ阻害剤；スクアレンエポキシダーゼ阻害剤；スクアレンシンターゼ阻害剤（スクアレンシンターゼ阻害剤としても知られる）；アシル - 補酵素 A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（A C A T）阻害剤；プロブコール；ナイアシン；クロフィブラート、フェノフィブラート、及びジェムフィプロジルのようなフィブラート類；コレステロール吸収阻害剤；胆汁酸封鎖剤；L D L（低密度リポタンパク）受容体インデューサー；ビタミン B 6 群（ピリドキシンとしても知られる）とその H C l 塩のような製剤的に許容される塩；ビタミン B 1 2 群（シアノコバラミンとしても知られる）； β - アドレナリン作動性受容体ブロッカー；葉酸又はそのナトリウム塩及びメチルグルカミン塩のような製剤的に許容される塩若しくはエステル；並びに、ビタミン C 及び E と β - カロテンのような抗酸化ビタミンが含まれる。

10

【0231】

実施例

20

以下の実施例は、本発明の応用の例示を提供することを企図している。以下の実施例は、本発明の範囲を完全に規定するものでも他のやり方で制限するものでもない。

【0232】

実施例 1

マウス抗血栓アッセイ

マウス抗血栓アッセイを実施する手順については、例えば、Bostwick et al., Thromb Res 1996 Jun 15; 82(6): 495-507 を参照のこと。

【0233】

雄性スイス - ウェブスターマウス（25 ~ 40 g）において、1 . 5 μ g エピネフリンと 25 μ g コラーゲンからなる溶液の静脈内注射により、全身血栓症を誘発させることができる。上記の薬剤を、組合せ治療薬か又は生理食塩水（担体）のいずれかと一緒に、27 ゲージ針を使用して外側尾静脈へ全量 0 . 1 m l で投与する。あるいは、血栓症促進溶液を上記のように静脈内投与して、数多くの投与形式を使用して組合せ治療薬を送達してもよい。先の例において記載したように、本明細書に記載の C o x - 2 阻害剤及び血栓溶解剤のどの組合せも使用してよい。さらに、特別な実験において使用するそれぞれの C o x - 2 阻害剤及び血栓溶解剤の様々な用量を異なる組合せにおいて試験すべきである。当業者は、そのような組合せを容易に調製することができる。

30

【0234】

チャレンジの投与後 15 分までの間マウスを観察する。全身血栓症の徴候には、呼吸困難、後肢麻痺、及び死亡が含まれる。使用する組合せ治療薬の効果を判定するために、試験する組合せの各用量について全身血栓症のマウスの数を記録し、生理食塩水（又は本実験において使用する他の担体）を受けた血栓症マウスの数と比較する。

40

【0235】

実施例 2

ハムスター腸間膜動脈血栓症モデル

この実験は、本質的には Bostwick et al., Thromb Res 1996 Jun 15; 82(6): 495-507 に記載のように実施してよい。

【0236】

雄性ゴールデン・シリアンハムスターを一晩絶食させ、外科的処置の準備のために麻酔する。自発呼吸を容易にするために、P E - 100 管で気管に挿管する。C o x - 2 阻害

50

剤及び血栓溶解剤の組合せ、又は担体の投与のために、そして補充麻酔薬の必要に応じた投与のために、右大腿静脈にPE-10管でカニューレ挿入する。平均動脈血圧の連続測定用に右大動脈中にカニューレ(PE-50管)を配置する。体温を測定し、加熱パッドとランプで37℃に維持する。腹部において1～1.5cmの正中切開を行って、それより小腸の切片(2～3cm)を外部化して、Lucite(登録商標)基台に懸ける。曝露した組織は温0.9%生理食塩水での連続噴霧(superfusion)により湿らせておく。実験溶液を右大腿静脈中へ0.2ml/分の速度で10分間注入する。4分注入の時点で、腸壁の連結部に位置する腸間膜動脈血管(100～200μm)と腸間膜を断絶する。解剖顕微鏡により出血を観察し、切断の時点から出血の停止までの閉塞血栓形成までの時間を記録する。噴霧システムにより血液を洗い流し、視界の基台の周囲にあるウェルより真空によって無用物を除去する。担体(0.9%生理食塩水)の注入の間と組み合わせ治療薬の注入の間の両方で出血時間を決定するので、それぞれの動物がそれ自身の対照として役立つ。

10

【0237】

小腸の腸間膜に沿った同じ直径の連続した血管を選択することによって、反復測定を行う。血管が切断されて栓が形成されたならば、その血管は追加の測定に使用しない。

先の例において記載したように、本明細書に記載のCOX-2阻害剤及び血栓溶解剤を含んでなるどの組合せも使用してよい。さらに、特別な実験において使用するそれぞれのCOX-2阻害剤及び血栓溶解剤の様々な用量を異なる組合せにおいて試験すべきである。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International Application No. PCT/US 03/20558
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61P7/02 A61P9/10 A61K31/00 A61K31/33 A61K31/192 A61K31/553 A61K31/382 A61K31/47 A61K31/541 A61K31/10 A61K31/18 A61K31/496 A61K31/50 A61K31/415 A61K31/444 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61P A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, EMBASE, BIOSIS						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
X	US 6 136 804 A (NIGHTBERGER STEVEN A) 24 October 2000 (2000-10-24) column 4, line 30-46 column 6, line 38 -column 17, line 60 column 24, line 25-43 column 25, line 12 -column 26, line 30 ---					1,5,6, 18-20, 34, 36-38, 41, 106-110
A	EP 0 450 415 A (SQUIBB & SONS INC) 9 October 1991 (1991-10-09) page 1, line 1-47 page 6, line 36-38 ---					1-110
-/-						
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search 23 October 2003				Date of mailing of the international search report 06/11/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer Houyvet, C		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/US 03/20558

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/421 A61K31/42 A61K31/341 A61K31/425 A61K31/4164

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 466 817 A (ATWAL KARNAIL) 14 November 1995 (1995-11-14) column 1, line 15 -column 2, line 32 column 9, line 7-11	1-110
P,X	WO 02 096516 A (KELLER PATRICIA G ;PHARMACIA CORP (US)) 5 December 2002 (2002-12-05) the whole document	1-36

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet, C

International Application No. PCT/US 03/20558

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 2-7, 10-15, 18, 31, 34-35, 46-51, 54-59, 62, 75, 77-78 (all in part)

Present claims relate to an extremely large number of possible compounds. Although support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, these claims lack conciseness and a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Further, the search could not be limited to the examples since no examples are given in the present description. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims and description relating to clear named compounds, namely claim 1 in relation to claims 8-9, 16, 17, 19-30, 32-33, 36-44 and claim 45 in relation to claims 52-53, 60-61, 63-74, 76, 79-110.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/20558

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 45-110 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/20558

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6136804	A	24-10-2000	US 6511968 B1	28-01-2003
			CA 2322824 A1	16-09-1999
			EP 1061908 A1	27-12-2000
			JP 2002506024 T	26-02-2002
			WO 9945913 A1	16-09-1999
EP 0450415	A	09-10-1991	US 5061813 A	29-10-1991
			CA 2037876 A1	03-10-1991
			EP 0450415 A1	09-10-1991
			JP 4316572 A	06-11-1992
			US 5563170 A	08-10-1996
US 5466817	A	14-11-1995	US 5276168 A	04-01-1994
			AU 651105 B2	14-07-1994
			AU 7710291 A	19-12-1991
			CA 2043281 A1	19-12-1991
			CN 1057461 A	01-01-1992
			CS 9101852 A3	15-04-1992
			EP 0462761 A2	27-12-1991
			FI 912931 A	19-12-1991
			HU 58066 A2	28-01-1992
			IE 911948 A1	18-12-1991
			JP 4243852 A	31-08-1992
			MX 26184 A	01-10-1993
			NO 912344 A , B,	19-12-1991
			PL 290720 A1	23-03-1992
			PL 167832 B1	30-11-1995
			PL 166809 B1	30-06-1995
			PT 98019 A	30-04-1992
			RU 2059635 C1	10-05-1996
			ZA 9103923 A	26-02-1992
WO 02096516	A	05-12-2002	WO 02096516 A1	05-12-2002
			US 2003153801 A1	14-08-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4375	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/501	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/5415	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 3

- (31)優先権主張番号 60/393,136
 (32)優先日 平成14年7月2日(2002.7.2)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/393,258
 (32)優先日 平成14年7月2日(2002.7.2)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/393,172
 (32)優先日 平成14年7月2日(2002.7.2)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/393,296
 (32)優先日 平成14年7月2日(2002.7.2)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (74)代理人 100096013
 弁理士 富田 博行
 (74)代理人 100091638
 弁理士 江尻 ひろ子
 (72)発明者 アイザクソン, ピーター・シー
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 6 0 , モリソン・タウンシップ, イースト・コーヴ・レイ
 イン 1 1

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA05 ZA36 ZA54
 4C086 AA01 BA08 BB01 BC28 BC36 BC41 BC67 BC89 CB09 GA08
 GA10 MA02 MA04 NA05 ZA36 ZA54