

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **103803 A**



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

6(51) A 61 K 31/415
A 61 K 31/635
A 61 K 31/10
A 61 K 31/18
A 61 K 31/425
A 61 K 31/44
A 61 K 31/42
A 61 K 31/38
A 61 K 31/35
A 61 K 31/535
A 61 K 31/54
A 61 K 31/00
A 61 K 31/435

(21) Регистров № 103803

(22) Заявено на 13.10.99

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 44626 (32) 18.04.97 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 31.05.2000

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

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

(72) Изобретател(и):

Barbara Roniker, Chicago, IL
Richard J. Lachapelle, Wilmette, IL
Daniel T. Connolly, Ballwin, MO
Karen Seibert, Saint Louis, MO
Phillip Needleman, Creve Coeur, MO (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Красимира Дамянова Цоцова,
1124 София, жк "Яворов" бл. 19, вх. Г

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/US98/07318, 16.04.98

(87) № и дата на PCT публикация:

WO98/47509, 29.10.98

(54) МЕТОД ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИНХИБИТОРИ НА ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-2 ПРИ ПРЕДОТВРЯВАНЕ НА СМУЩЕНИЯ В СЪРДЕЧНОСЪДОВАТА СИСТЕМА

(57) Изобретението се отнася до метод за приложение на инхибитори на циклооксигеназа-2 или техни производни при предотвратяване на смущения в сърдечносъдовата система.

8 претенции

BG 103803 A

101099

**МЕТОД ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИНХИБИТОРИ НА
ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-2 ПРИ ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА
СМУЩЕНИЯ В СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА**

Област на техниката

Настоящото изобретение е в областта на предотвратяването на смущения в сърдечно-съдовата система. По-специално, настоящото изобретение се отнася до приложение на инхибитори на циклооксигеназа-2 или техни производни при предотвратяване на заболявания на сърдечно-съдовата система, включващи атеросклероза.

Предшестващо състояние на техниката

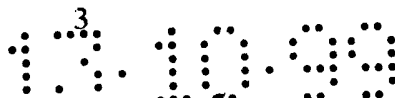
Простагландините играят главна роля при процесите на възпаление и забавянето на производството на простагландини, по-специално,



на продуцирането на PGG_2 , PGI_2 и PGE_2 , е обичайна цел за откриване на противовъзпалително лекарство. Обичайните нестероидни противовъзпалителни лекарства, обаче, които са активни при облекчаване на болка, причинена от простагландин и при отоци, свързани с възпалителен процес, са също така, активни при други процеси, регулирани от простагландин, които не са свързани с възпалителен процес. Следователно, използването на високи дози от най-обикновените нестероидни противовъзпалителни лекарства може да причини тежки странични реакции, включващи застрашаващи живота язви, което ограничава техния терапевтичен потенциал. Алтернатива на използването на нестероидни противовъзпалителни лекарства е прилагането на кортикостероиди, които водят също до тежки обратни ефекти, особено, когато се прилага дълготрайна терапия.

Установено е, че нестероидните противовъзпалителни лекарства пречат на производството на простагландини посредством инхибиране на ензимите на пътя арахидонова киселина/простагландин при човека, включая ензима циклооксигеназа (COX). Последните открития на индуцируем ензим, свързан с възпалителен процес (наречен "циклооксигеназа-2" (COX-2) или "простагландин G/Hсинтаза II), осигуряват жизнеспособна мишена за инхибиране с по-ефективно понижаване на възпалението и получаване на по-малко на брой и по-малко драстични странични ефекти.

Напоследък, ролята на възпалението в заболяванията на сърдечно-съдовата система става все по-разбираема. Ridker et al. (*New Eng. J. Med.*, **336**, 973-9 (1997)) описва възможната роля на възпалението в заболяванията на сърдечно-съдовата система. J.Boyle (*J. Path.*, **181**, 93-9 (1997)) описва връзката между разрушаване на плаките и атеросклерозата.



Съединенията, които селективно инхибират циклооксигеназа-2 са описани в U.S. patents 5,380,738, 5,344,991, 5,393,790, 5,434,178, 5,474,995, 5,510,368 и WO documents WO96/06840, WO96/03388, WO96/03387, WO96/19469, WO96/25405, WO95/15316, WO94/15932, WO94/27980, WO95/00501, WO94/13635, WO94/20480 и WO94/26731.

Като инхибитори на циклооксигеназа-2 са описани [пиразол-1-ил] бензенсулфонамиди, които са показали добри перспективи при лечение на възпаления, артрит и болка с минимални странични ефекти в пред-клиничните и клиничните изследвания. Тяхното приложение за лечение на възпаления при болести на кръвоносните съдове е описано в U.S. patent 5,466,823. Тяхното приложение за предотвратяване на болести, свързани със сърдечно-съдовата система, обаче, досега не е описвано.

Настоящото изобретение се отнася до приложение на инхибитори на циклооксигеназа-2 за предотвратяване на възпаления, свързани със смущения в сърдечно-съдовата система. По-специално, настоящото изобретение се отнася до приложение на инхибитори на циклооксигеназа-2 или техни производни при предотвратяване на болести, свързани със сърдечно-съдовата система.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение осигурява метод за предотвратяване на смущения, свързани със сърдечно-съдовата система при пациенти, които имат нужда от такова предотвратяване, като методът включва лечение на пациента с терапевтично ефективно количество инхибитор на циклооксигеназа-2 или негово производно, или негова фармацевтично приемлива сол.

Гореспоменатият метод може да бъде ефикасен, но без ограничения, при предотвратяване на смущения на сърдечно-съдовата система,

свързани с възпаления при пациенти. Методът може да бъде ефикасен при предотвратяване на коронарна артериална болест, аневризъм, артериосклероза, атеросклероза, включваща атеросклероза на кардиален трансплант, инфаркт на миокарда, емболия, мозъчен удар, тромбоза, включваща венозна тромбоза, ангина пекторис, включваща непостоянна ангина пекторис, възпаление на коронарната плака, индуцирано от бактерии възпаление, включващо възпаление вследствие Chlamidia, индуцирано от вируси възпаление и възпаление, свързано с хирургични процедури, като присаждане на кръвоносни съдове, включващо хирургично присаждане на коронарен байпас, реваскуларизационни процедури, включващи ангиопластика, поставяне на stent, ендартеректомия или други процедури на вмешателство, включително на артерии, вени и капилляри.

Терминът “предотвратяване” включва или предотвратяване на началото на клинично очевидни смущения на сърдечно-съдовата система като цяло, или предотвратяване на началото на етапа на очевидни предклинични смущения на сърдечно-съдовата система при пациентите. Това включва профилактика на тези пациенти, подложени на риск да развият смущения на сърдечно-съдовата система.

Фразата “терапевтично ефективно” се използва за качествено определяне на количеството на всяко вещество, необходимо за достигане на целта за подобряване на тежестта на смущението и честотата на появяването му при лечение с всяко вещество поотделно, като се избягват вредните странични ефекти, които обикновено са свързани с алтернативна терапия.

Терминът “пациент” за целите на лечението включва човек или животно, които са податливи на кое да е от известните смущения на сърдечно-съдовата система, като се предпочитат хората. Пациентът може да е изложен на риск вследствие на храна, контакт с бактериални

или вирусни инфекции, показващи обичайни симптоми, вследствие генетично предразположение към смущения на сърдечно-съдовата система и други.

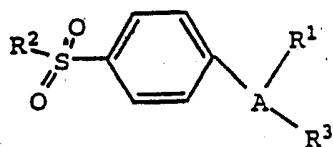
При гореспоменатия метод, смущенията на сърдечно-съдовата система включват, но без ограничения, такива смущения, за които е известно, че са свързани с възпалителен компонент и такива, които могат да се осъществят посредством циклооксигеназа-2.

Инхибиторите на пътя на циклооксигеназата в метаболизма на арахидоновата киселина, използвана при предотвратяване на смущения на сърдечно-съдовата система, могат да понижават ензимната активност по различни механизми. Така например, инхибиторите, използвани при описаните в настоящото изобретение методи, могат директно да блокират ензимната активност посредством действие като субстрат за ензима. Използването на селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 има големи предимства в това, че те свеждат до минимум стомашните странични ефекти, които могат да възникнат, когато се използват нестероидни противовъзпалителни лекарства, особено, когато се очаква продължително профилактично лечение.

Терминът “инхибитор на циклооксигеназа-2” означава съединение, способно да инхибира циклооксигеназа-2, без значително инхибиране на циклооксигеназа-1. За предпочитане е то да включва съединения които притежават циклооксигеназа-2 IC_{50} по-малък от около $0.2 \mu M$ и, също така, имат селективно съотношение на инхибирането на циклооксигеназа-2 към инхибирането на циклооксигеназа-1 от поне 50, като повече се предпочита да е поне 100. Даже още повече се предпочита, съединението да притежава циклооксигеназа-1 IC_{50} по-голям от около $1 \mu M$, а още повече се предпочита, да е по-голям от $10 \mu M$.

Описаният в настоящото изобретение метод се отнася до приложение на инхибитори на циклооксигеназа-2 или техни производни при

предотвратяване на смущения на сърдечно-съдовата система, свързани с възпаления. В предпочитаните аспекти, инхибиторът на циклооксигеназа-2 се подбира от мелоксикам (Boehringer Ingelheim), нимесульфид (Helsinn), МК-966 (Merck & Co), Т-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck & Co), CT3 (Atlantic Pharmaceutical), CGP-28238 (Novartis), BF-389 (Biofor/Scherer), GR-253035 (Glaxo Wellcome), (E)-4-(1,3-бис(циклохексилметил)-1,2,3,6-тетрахидро-2,6-диоксо-9H-пурин-8-ил)синамонова киселина (Glaxo Wellcome), L-745337 (Merck & Co) и съединения с формула I



в която А е заместител, избран от частично ненаситен или ненаситен хетероцикличен и частично ненаситени или ненаситени карбоциклически пръстени;

в която R¹ е поне един заместител, избран от хетероцикличен, циклоалкилен, циклоалкилен и арил, в които R¹ е възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, избрани от алкилен, халоалкилен, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, хидроксил, хидроксиалкилен, халоалкокси, амино, алкиламино, ариламино, нитро, алкоксиалкилен, алкилсулфинил, хало, алкокси и алкилтио;

в която R² е метил или амино; и

в която R³ е радикал, избран от хидридо, хало, алкилен, алкилен, алкилен, окси, циано, карбоксил, цианоалкилен, хетероциклически окси, алкилокси, алкилтио, алкилкарбонил, циклоалкилен, арил, халоалкилен, хетероциклически, циклоалкилен, аралкилен, хетероциклически алкилен, ацил, алкилтиоалкилен, хидроксиалкилен, алкоксикарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, аралкилен, алкоксиалкилен, арилтиоалкилен, арилоксиалкилен, аралкилен



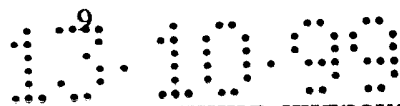
тиоалкил, аралкоксиалкил, алкоксиаралкоксиалкил, алкоксикарбонил-алкил, аминокарбонил, аминокарбонилалкил, алкиламинокарбонил, N-ариламинокарбонил, N-алкил-N-ариламинокарбонил, алкиламинокарбонилалкил, карбоксиалкил, алкиламино, N-ариламино, N-аралкиламино, N-алкил-N-аралкиламино, N-алкил-N-ариламино, aminoалкил, алкиламиноалкил, N-ариламиноалкил, N-аралкиламиноалкил, N-алкил-N-аралкиламиноалкил, N-алкил-N-ариламиноалкил, арилокси, аралкокси, арилтио, аралкилтио, алкилсулфинил, алкилсулфонил, аминосулфонил, алкиламиносулфонил, N-ариламиносулфонил, арилсулфонил, N-алкил-N-ариламиносулфонил; или техни фармацевтично приемливи соли.

Предпочитаният клас съединения, които инхибират циклооксигеназа-2 е съставен от мелоксикам (Boehringer Ingelheim), нимесульфид (Helsinn), МК-966 (Merck & Co), L-783003 (Merck & Co), Т-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck & Co), L-745337 (Merck & Co); и съединения с формула I, в която А е подбран от 5- или 6-членен частично ненаситен хетероциклил, 5- или 6-членен ненаситен хетероциклил, 9- или 10-членен ненаситен кондензиран хетероциклил, нисш циклоалкенил или фенил; в която R¹ е подбран от 5- и 6-членен хетероциклил, нисш циклоалкил, нисш циклоалкенил и арил, подбран от фенил, бифенил и нафтил, в които R¹ е възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, подбрани от нисш алкил, нисш халоалкил, циано, карбоксил, нисш алкоксикарбонил, хидроксил, нисш хидроксиалкил, нисш халоалкокси, amino, нисш алкиламино, фениламино, нисш алкоксиалкил, нисш алкилсулфинил, хало, нисш алкокси и нисш алкилтио; в която R² е метил или amino; и в която R³ е радикал, подбран от хидридо, оксо, циано, карбоксил, нисш алкоксикарбонил, нисш карбоксиалкил, хало, нисш алкил, нисш алкокси, нисш циклоалкил, фенил, нисш халоалкил, 5- или 6-членен хетеро-



циклил, нисш хидроксиалкил, нисш аралкил, ацил, фенилкарбонил, нисш алкоксиалкил, 5- или 6-членен хетероарилокси, аминокарбонил, нисш алкиламинокарбонил, нисш алкиламино, нисш аминокалкил, нисш алкиламиноалкил, фенилокси и нисш аралкокси; или техни фармацевтично приемливи соли.

По-предпочитаният клас съединения, които инхибират циклооксигеназа-2 е съставен от мелоксикам (Boehringer Ingelheim), нимесульфид (Helsinn), МК-966 (Merck & Co), , L-783003 (Merck & Co), Т-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck & Co), L-745337 (Merck & Co); и съединения с формула I, в която А е подбран от оксазол, изоксазол, фурил, тиенил, дихидрофурил, пиролил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, изотиазолил, бензофурил, циклопентенил, циклопентадиенил, фенил и пиридил; в която R¹ е подбран от пиридил, възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече метилови радикали, и фенил, възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, подбрани от метил, етил, изопропил, бутил, tert-бутил, изобутил, пентил, хексил, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, циано, карбоксил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, хидроксил, хидроксиметил, трифлуорметокси, амино, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-етиламино, N,N-дипропиламино, N-бутиламино, N-метил-N-етиламино, фениламино, метоксиметил, метилсулфинил, флуор, хлор, бром, метокси, етокси, пропокси, n-бутокси, пентокси и метилтио; в която R² е метил или амино; и в която R³ е радикал, подбран от хидридо, оксо, циано, карбоксил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, карбоксипропил, карбоксиметил, карбоксиетил, цианометил, флуор, хлор, бром, метил, етил, изопропил, бутил, tert-бутил, изобутил, пентил, хексил, дифлуорметил, трифлуорметил, пентафлуоретил, хептафлуорпропил, дифлуоретил, дифлуорпропил, метокси, етокси, пропокси, n-бутокси, пентокси, циклохексил, фенил, пиридил,



тиенил, триазолил, оксазолил, фурил, пиразинил, гидроксиметил, гидроксипропил, бензил, формил, фенилкарбонил, метоксиметил, фурилметилокси, аминокарбонил, N-метиламинокарбонил, N,N-диметиламинокарбонил, N,N-диметиламино, N-етиламино, N,N-дипропиламино, N-бутиламино, N-метил-N-етиламино, аминометил, N,N-диметиламинометил, N-метил-N-етиламинометил, бензилокси и фенилокси; или технифармацевтично приемливи соли.

Семейство специфични съединения от особен интерес се състои от съединения и технифармацевтично приемливи соли като следните: мелоксикам (Boehringer Ingelheim), нимесульфид (Helsinn), МК-966 (Merck & Co), Т-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck & Co), L-745337 (Merck & Co);

8-ацетил-3-(4-флуорфенил)-2-(4-метилсулфонил)фенил-имидазо(1,2-а)пиридин;

5,5-диметил-4-(4-метилсулфонил)фенил-3-фенил-2-(5Н)-фуранон;

5-(4-флуорфенил)-1-[4-(метилсулфонил)фенил]-3-(трифлуорметил)пиразол;

4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсулфонил)фенил]-1-фенил-3-(трифлуорметил)пиразол;

4-(5-(4-хлорфенил)-3-(4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;

4-(3,5-бис(4-метилфенил)-1Н-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;

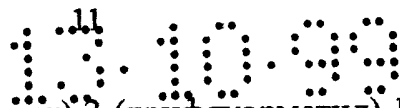
4-(5-(4-хлорфенил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;

4-(3,5-бис(4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;

4-(5-(4-хлорфенил)-3-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;

4-(5-(4-хлорфенил)-3-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;

- 4-(5-(4-хлорфенил)-3-(5-хлор-2-тиенил)-1Н-пиразол-1-ил)бензенсульфон-амид;
- 4-(4-хлор-3,5-дифенил-1Н-пиразол-1-ил)бензенсульфонамид;
- 4-[5-(4-хлорфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфон-амид;
- 4-[5-фенил-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[5-(4-флуорфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сульфонамид;
- 4-[5-(4-метоксифенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сульфонамид;
- 4-[5-(4-хлорфенил)-3-(дифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфон-амид;
- 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сульфонамид;
- 4-[4-хлор-5-(4-хлорфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сульфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфон-амид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сульфонамид;
- 4-[3-циано-5-(4-флуорфенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(3-флуор-4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[5-(3-флуор-4-метоксифенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[4-хлор-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[5-(4-хлорфенил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфон-амид;



- 4-[5-(4-(N,N-диметиламино)фенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсульфонамид;
- 5-(4-флуорфенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепт-5-ен;
- 4-[6-(4-флуорфенил)спиро[2.4]хепт-5-ен-5-ил]бензенсульфонамид;
- 6-(4-флуорфенил)-7-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[3.4]окт-6-ен;
- 5-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепт-5-ен;
- 4-[6-(3-хлор-4-метоксифенил)спиро[2.4]хепт-5-ен-5-ил]бензенсульфонамид;
- 5-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепт-5-ен;
- 5-(3-хлор-4-флуорфенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепт-5-ен;
- 4-[6-(3,4-дихлорфенил)спиро[2.4]хепт-5-ен-5-ил]бензенсульфонамид;
- 2-(3-хлор-4-флуорфенил)-4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)тиазол;
- 2-(2-хлорфенил)-4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)тиазол;
- 5-(4-флуорфенил)-4-(4-метилсульфонилфенил)-2-метилтиазол;
- 4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)-2-трифлуорметилтиазол;
- 4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)-2-(2-тиенил)тиазол;
- 4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)-2-бензиламинотиазол;
- 4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)-2-(1-пропиламино)тиазол;
- 2-[(3,5-дихлорфеноксид)метил]-4-(4-флуорфенил)-5-[4-метилсульфонилфенил]тиазол;
- 5-(4-флуорфенил)-4-(4-метилсульфонилфенил)-2-трифлуорметилтиазол;
- 1-метилсульфонил-4-[1,1-диметил-4-(4-флуорфенил)циклопента-2,4-диен-3-ил]бензен-
- 4-[4-(4-флуорфенил)-1,1-диметилциклопента-2,4-диен-3-ил]бензен-
- сульфонамид;



5-(4-флуорфенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепта-4,6-диен;

4-[6-(4-флуорфенил)-спиро[2.4]хепта-4,6-диен-5-ил]бензенсульфонамид;

6-(4-флуорфенил)-2-метокси-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-пиридин-3-карбонитрил;

2-бром-6-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-пиридин-3-карбонитрил;

6-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-пиридин-2-фенил-пиридин-3-карбонитрил;

4-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]бензенсульфонамид;

4-[2-(5-метилпиридин-3-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]бензенсульфонамид;

4-[2-(2-метилпиридин-3-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]бензенсульфонамид;

3-[1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-2-ил]пиридин;

2-[1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-2-ил]пиридин;

2-метил-4-[1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-2-ил]пиридин;

2-метил-6-[1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-2-ил]пиридин;

4-[2-(6-метилпиридин-3-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]бензенсульфонамид;

2-(3,4-дифлуорфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол;

4-[2-(4-метилфенил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]бензенсульфонамид;

- 2-(4-хлорфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-метил-1Н-имидазол;
- 2-(4-хлорфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-фенил-1Н-имидазол;
- 2-(4-хлорфенил)-4-(4-флуорфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-1Н-имидазол;
- 2-(3-флуор-4-метоксифенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол;
- 1-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-фенил-4-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 2-(4-метилфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 4-[2-(3-хлор-4-метилфенил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 2-(3-флуор-5-метилфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол;
- 4-[2-(3-флуор-5-метилфенил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 2-(3-метилфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 4-[2-(3-метилфенил)-4-трифлуорметил-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 1-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-(3-хлорфенил)-4-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 4-[2-(3-хлорфенил)-4-трифлуорметил-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 4-[2-фенил-4-трифлуорметил-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 4-[2-(4-метокси-3-хлорфенил)-4-трифлуорметил-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 1-алил-4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол;

4-[1-етил-4-(4-флуорфенил)-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-3-ил]

бензенсульфонамид;

N-фенил-[4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетамид;

етил-[4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетат;

4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-фенилетил)-1Н-пиразол;

4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-фенилетил)-5-(трифлуорметил)пиразол;

1-етил-4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-фенилетил)-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол;

5-(4-флуорфенил)-4-(4-метилсульфонилфенил)-2-трифлуорметил-1Н-имидазол;

4-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(2-тиофенил)-2-(трифлуорметил)-1Н-имидазол;

5-(4-флуорфенил)-2-метокси-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(трифлуорметил)пиридин;

2-етокси-5-(4-флуорфенил)-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(трифлуорметил)пиридин;

5-(4-флуорфенил)-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-(2-пропинилокси)-6-(трифлуорметил)пиридин;

2-бром-5-(4-флуорфенил)-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(трифлуорметил)пиридин;

4-[2-(3-хлор-4-метоксифенил)-4,5-дифлуорфенил] бензенсульфонамид;

1-(4-флуорфенил)-2-[4-(метилсульфонил)фенил]бензен;

5-дифлуорметил-4-(4-метилсульфонилфенил)-3-фенилоксазол;

4-[3-етил-5-фенилизоксазол-4-ил]бензенсульфонамид;



- 4-[5-дифлуорметил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсулфонамид;
4-[5-гидроксиметил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсулфонамид;
4-[5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсулфонамид;
1-[2-(4-флуорфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
1-[2-(4-флуор-2-метилфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
1-[2-(4-хлорфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
1-[2-(2,4-дихлорфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
1-[2-(4-трифлуорметилфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
1-[2-(4-метилтиофенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
1-[2-(4-флуорфенил)-4,4-диметилциклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
4-[2-(4-флуорфенил)-4,4-диметилциклопентен-1-ил]бензенсулфонамид;
1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопентен-1-ил]бензенсулфонамид;
4-[2-(4-флуорфенил)циклопентен-1-ил]бензенсулфонамид;
4-[2-(4-хлорфенил)циклопентен-1-ил]бензенсулфонамид;
1-[2-(4-метоксифенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
1-[2-(2,3-дифлуорфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
4-[2-(3-флуор-4-метоксифенил)циклопентен-1-ил]бензенсулфонамид;
1-[2-(3-хлор-4-метоксифенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсулфонил)бензен;
4-[2-(3-хлор-4-флуорфенил)циклопентен-1-ил]бензенсулфонамид;
4-[2-(2-метилпиридин-5-ил)циклопентен-1-ил]бензенсулфонамид;
етил-2-[4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсулфонил)фенил]оксазол-2-ил]-2-бензилацетат;

2-[4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсулфонил)фенил]оксазол-2-ил]оцетна киселина;

2-(tert-бутил)-4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсулфонил)фенил]оксазол;

4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсулфонил)фенил]-2-фенилоксазол;

4-(4-флуорфенил)-2-метил-5-[4-(метилсулфонил)фенил]-2-фенилоксазол; и

4-[5-(3-флуор-4-метоксифенил)-2-трифлуорметил-4-оксазолил]бензенсулфонамид.

Семейство специфични съединения от по-голям интерес се състои от съединения и техни фармацевтично приемливи соли като следните: МК-966 (Merck & Co), L-752,860 (Merck & Co); L-783003 (Merck & Co); Т-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck & Co), L-745337 (Merck & Co); и съединенията с формула I

4-[5-(4-хлорфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;

4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;

4-[5-(3-флуор-4-метоксифенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;

3-[1-[4-(метилсулфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-2-ил]пиридин;

2-метил-5-[1-[4-(метилсулфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-2-ил]пиридин;

4-[2-(5-метилпиридин-3-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]бензенсулфонамид;

4-[5-хидроксиметил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсулфонамид;

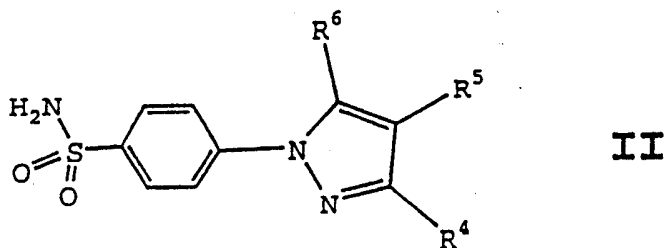
4-[5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсулфонамид;

[2-трифлуорметил-5-(3,4-дифлуорфенил)-4-оксазолил]бензенсулфонамид;

4-[2-метил-4-фенил-5-оксазолил]бензенсулфонамид; и

4-[5-(3-флуор-4-метоксифенил)-2-трифлуорметил-4-оксазолил]
бензенсулфонамид.

Подклас инхибитори на циклооксигеназа-2 се подбира между
съединения с формула II



в която R^4 се подбира от хидридо, алкил, халоалкил, алкоксикарбонил, циано, цианоалкил, карбоксил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, циклоалкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, карбоксиалкиламинокарбонил, карбоксиалкил, аралкоксикарбонилалкиламинокарбонил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилцианоалкенил и хидроксиалкил;

в която R^5 се подбира от хидридо, алкил, циано, хидроксиалкил, циклоалкил, алкилсулфонил и хало; и

в която R^6 се подбира от аралкенил, арил, циклоалкил, циклоалкенил и хетероциклил; където R^4 е възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, подбрани от хало, алкилтио, алкилсулфонил, циано, нитро, халоалкил, алкил, хидроксил, алкенил, хидроксиалкил, карбоксил, циклоалкил, алкиламино, диалкиламино, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкокси, халоалкокси, сулфамил, хетероциклил и amino;

или тяхна фармацевтично приемлива сол или техни производни.

Клас съединения от особен интерес включват такива съединения с формула I, в която R^4 е подбран от хидридо, нисш алкил, нисш халоалкил, нисш алкоксикарбонил, циано, нисш цианоалкил, карбоксил, аминокарбонил, нисш алкиламинокарбонил, нисш циклоалкиламинокарбо-

нил, ариламинокарбонил, нисш карбоксиалкиламинокарбонил, нисш карбоксиалкил, нисш аралкоксикарбонилалкиламинокарбонил, нисш аминокарбонилалкил, нисш алкоксикарбонилцианоалкенил и нисш хидроксиалкил; в която R^5 е избран от хидридо, нисш алкил, циано, нисш хидроксиалкил, нисш циклоалкил, нисш алкилсулфонил и хало; и в която R^6 се подбира от аралкенил, арил, циклоалкил, циклоалкенил и хетероциклил; където R^4 е възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, подбрани от хало, нисш алкилтио, нисш алкилсулфонил, циано, нитро, нисш халоалкил, нисш алкил, хидроксил, нисш алкенил, нисш хидроксиалкил, карбоксил, нисш циклоалкил, нисш алкиламино, нисш диалкиламино, нисш алкоксикарбонил, аминокарбонил, нисш алкокси, нисш халоалкокси, сулфамил, 5-или 6-членен хетероциклил и amino; или тяхна фармацевтично приемлива сол или техни производни.

Семейство специфични съединения от особен интерес с формула I се състои от съединения, техни производни и техни фармацевтично приемливи соли като следните:

4-[5-(4-хлорфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфон-амид;

4-[5-фенил-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфон-амид;

4-[5-(4-флуорфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сулфонамид;

4-[5-(4-метоксифенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сулфонамид;

4-[5-(4-хлорфенил)-3-(дифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфон-амид;

4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сулфонамид;

- 4-[4-хлор-5-(4-хлорфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сулфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфон-амид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сулфонамид;
- 4-[3-циано-5-(4-флуорфенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(3-флуор-4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[5-(3-флуор-4-метоксифенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[4-хлор-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[5-(4-хлорфенил)-3-(хидроксирметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сулфонамид; и
- 4-[5-(4-(N,N-метиламино)фенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;

Семейство специфични съединения от по-особен интерес с формула I се състои от съединения, техни производни и техни фармацевтично приемливи соли като следните:

- 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-сулфонамид;
- 4-[5-(4-хлорфенил)-3-(дифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфон-амид; и
- 4-[5-(3-флуор-4-метоксифенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид.

Производните включват всички съединения, които са структурно съответни на инхибиторите на циклооксигеназа-2 или, които притежа-

ват еквивалентна биологична активност. Така например, такива инхибитори могат да включват, но без ограничения, техни прекурсори.

Терминът “хидридо” означава единичен водороден атом (H). Този хидридо радикал може да бъде свързан, например, към кислороден атом като се получава хидроксилен радикал, или два хидридо радикала могат да бъдат свързани с въглероден атом като се получава метиленов (-CH₂-) радикал.

Когато се използват самостоятелно или с други термини като “халоалкил”, “алкилсулфонил”, “алкоксиалкил” и “хидроксиалкил”, терминът “алкил” включва линейни или разклонени радикали, притежаващи от 1 до около 20 въглеродни атома, или, за предпочитане, от 1 до около 12 въглеродни атома. Повече се предпочита, алкиловите радикали да бъдат “нисши алкилови” радикали, притежаващи от 1 до около 10 въглеродни атома. Най-много се предпочитат нисшите алкилови радикали, притежаващи от 1 до около 6 въглеродни атома. Примери за такива радикали включват метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, sec-бутил, tert-бутил, пентил, iso-амил, хексил и други.

Терминът “алкенил” включва линейни или разклонени радикали, притежаващи поне една въглерод-въглерод двойна връзка на от 2 до около 20 въглеродни атома, или, за предпочитане, от 2 до около 12 въглеродни атома. Повече се предпочита, алкениловите радикали да бъдат “нисши алкенилови” радикали, притежаващи от 2 до около 6 въглеродни атома. Примери за алкенилови радикали включват етенил, пропенил, алил, пропенил, бутенил и 4-метилбутенил.

Терминът “алкинил” включва линейни или разклонени радикали, притежаващи от 2 до около 20 въглеродни атома, или, за предпочитане, от 2 до около 12 въглеродни атома. Повече се предпочита, алкиниловите радикали да бъдат “нисши алкинилови” радикали, притежаващи от 2 до около 10 въглеродни атома. Най-много се предпочитат нисши алки-

нилови радикали, притежаващи от 2 до около 6 въглеродни атома. Примери за такива радикали включват пропаргил, бутинил и други. Термините “алкенил” и “нисш алкенил” включват радикали, притежаващи цис и транс ориентация, или пък, “E” или “Z” ориентация.

Терминът “циклоалкил” включва наситени карбоциклени радикали, притежаващи от 3 до 12 въглеродни атома. Повече се предпочита, циклоалкиловите радикали да бъдат “нисши циклоалкилови” радикали, притежаващи от 3 до около 8 въглеродни атома. Примери за такива радикали включват циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил.

Терминът “циклоалкенил” включва частично ненаситени карбоциклени радикали, притежаващи от 3 до 12 въглеродни атома. Повече се предпочита, циклоалкениловите радикали да бъдат “нисши циклоалкенилови” радикали, притежаващи от 4 до около 8 въглеродни атома. Примери за такива радикали включват циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил и циклохексенил.

Терминът “хало” означава халогени като флуор, хлор, бром или йод.

Терминът “халоалкил” означава радикали, в които един или повече от алкиловите въглеродни атоми са заместени с хало, както е дефиниран по-горе. По-специално се включват монохалоалкил, дихалоалкил и полихалоалкил. Монохалоалкиловият радикал, например, може да включва йоден, бромен, хлорен или флуорен атом в радикала. Дихало- и полихалоалкиловите радикали могат да притежават два или повече от същите халогенни атома или комбинация от различни хало радикали. “Нисш халоалкил” означава радикали, притежаващи от 1 до 6 въглеродни атома. Примери за халоалкилови радикали са флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пента-

флуоретил, хептафлуорпропил, дифлуорхлорметил, дихлорфлуорметил, дифлуоретил, дифлуорпропил, дихлоретил и дихлорпропил.

Терминът “хидроксиалкил” включва линейни или разклонени алкилови радикали, притежаващи от 1 до около 10 въглеродни атома, всеки от които може да бъде заместен с един или повече хидроксилни радикали. Повече се предпочита хидроксиалкиловите радикали да бъдат “нисши хидроксиалкилови” радикали, притежаващи от 1 до 6 въглеродни атома и един или повече хидроксилни радикала. Примери за такива радикали са хидроксиметил, хидроксиетил, хидроксипропил, хидроксипропил и хидроксихексил.

Термините “алкокси” и “алкилокси” включват линейни или разклонени окси-съдържащи радикали, като всеки притежава алкилови части с от 1 до около 10 въглеродни атома. Повече се предпочита алкокси радикалите да бъдат “нисши алкокси” радикали, притежаващи от 1 до 6 въглеродни атома. Примери за такива радикали са метокси, етокси, пропокси, бутокси и tert-бутокси.

Терминът “алкоксиалкил” включва алкилови радикали, притежаващи един или повече алкокси радикали, свързани с алкиловия радикал, т.е. образуват се моноалкоксиалкилови и диалкоксиалкилови радикали. “Алкокси” радикалите могат да бъдат заместени с един или повече халогенни атома като флуор, хлор или бром и да се получат халоалкокси радикали. Повече се предпочита халоалкокси радикалите да бъдат “нисши халоалкокси” радикали, притежаващи от 1 до 6 въглеродни атома и един или повече хало радикали. Примери за такива радикали са флуорметокси, хлорметокси, трифлуорметокси, трифлуоретокси, флуоретокси и флуорпропокси.

Терминът “арил”, самостоятелно или в комбинация, означава карбоциклена ароматна система, включваща един, два или три пръстена, като всеки пръстен може да бъде свързан по всякън начин или да бъде



кондензиран. Терминът “арил” включва ароматни радикали като фенил, нафтил, тетрахидронафтил, индан и бифенил. Ариловите части могат, също така, да бъдат заместени на подходяща за заместване позиция с един или повече заместителя, независимо подбрани от алкил, алкоксиалкил, алкиламиноалкил, карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, аминокарбонилалкил, алкокси, аралкокси, хидроксил, аминоксо, хало, нитро, алкиламино, ацил, циано, карбокси, аминокарбонил, алкоксикарбонил и аралкоксикарбонил.

Терминът “хетероциклически” означава наситени, частично ненаситени и ненаситени, съдържащи хетероатом радикали с форма на пръстен, където хетероатомите могат да бъдат подбрани от азот, сяра и кислород. Примери за наситени хетероциклически радикали са наситена от 3- до 6-членна хетеромоноциклическа група, съдържаща от 1 до 4 азотни атома (например, пиролидинил, имидазолидинил, пиперидино, пиперазинил и т.н.); наситена от 3- до 6-членна хетеромоноциклическа група, съдържаща от 1 до 2 кислородни атома и от 1 до 3 азотни атома (например, морфолинил и т.н.); наситена от 3- до 6-членна хетеромоноциклическа група, съдържаща от 1 до 2 серни атома и от 1 до 3 азотни атома (например, тиазолидинил и т.н.). Примери за частично ненаситени хетероциклически радикали са дихидроотиофен, дихидропиран, дихидрофуран и дихидротиазол.

Терминът “хетероарил” означава ненаситени хетероциклически радикали. Примери за ненаситени хетероциклически радикали, наречени, също така, “хетероарилови” радикали включват ненаситена от 3- до 6-членна хетеромоноциклическа група, съдържаща от 1 до 4 азотни атома например, пиролил, пиролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазолил (например, 4Н-1,2,4-триазолил, 1Н-1,2,3-триазолил, 2Н-1,2,3-триазолил и т.н.), тетразолил (например, 1Н-тетразолил, 2Н-тетразолил и т.н.) и т.н.; ненаситена кон-

дензирана хетероциклична група, съдържаща от 1 до 5 азотни атома, например, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, индазолил, бензотриазолил, тетразолопиридазинил (например, тетразоло[1,5-b]пиридазинил, и т.н.) и т.н.; ненаситена от 3- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща кислороден атом, например, пиранил, фурил и т.н.; ненаситена от 3- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща серен атом, например, тиенил и т.н.; ненаситена от 3- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща от 1 до 2 кислородни атома и от 1 до 3 азотни атома, например, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, и т.н.) и т.н.; ненаситена кондензирана хетероциклична група, съдържаща от 1 до 2 кислородни атома и от 1 до 3 азотни атома (например, бензоксазолил, бензоксадиазолил и т.н.); ненаситена от 3- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща от 1 до 2 серни атома и от 1 до 3 азотни атома, например, тиазолил, тиадиазолил (например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, и т.н.) и т.н.; ненаситена кондензирана хетероциклична група, съдържаща от 1 до 2 серни атома и от 1 до 3 азотни атома (например, бензотиазолил, бензотиадиазолил и т.н.) и други. Терминът включва и радикали, където хетероцикличните радикали са кондензирани с арилови радикали. Примери за такива кондензирани бициклични радикали са бензофуран, бензотиофен и други. Споменатата “хетероциклична група” може да включва от 1 до 3 заместителя като алкил, хидроксил, хало, алкокси, оксо, amino и алкиламино.

Терминът “алкилтио” включва радикали, съдържащи линеен или разклонен алкилов радикал с от 1 до около 10 въглеродни атома, свързан с двувалентен серен атом. Повече се предпочита алкилтио радикалите да бъдат “нисши алкилтио” радикали, притежаващи алкилови ра-

дикали с от 1 до 6 въглеродни атома. Примери за такива нисши алкилтио радикали са метилтио, етилтио, пропилтио, бутилтио и хексилтио.

Терминът “алкилтиоалкил” включва алкилтио радикал, свързан през двувалентен серен атом с алкилов радикал, съдържащ от 1 до около 10 въглеродни атома. Повече се предпочита алкилтиоалкиловите радикали да бъдат “нисши алкилтиоалкилови” радикали, притежаващи алкилови радикали с от 1 до 6 въглеродни атома. Примери за такива нисши алкилтиоалкилови радикали е метилтиометиллов радикал.

Терминът “алкилсулфинил” включва радикали, съдържащи линеен или разклонен алкилов радикал с от 1 до около 10 въглеродни атома, свързан с двувалентен $-S(=O)-$ радикал. Повече се предпочита алкилсулфиниловите радикали да бъдат “нисши алкилсулфинилови” радикали, притежаващи алкилови радикали с от 1 до 6 въглеродни атома. Примери за такива нисши алкилсулфинилови радикали са метилсулфинил, етилсулфинил, бутилсулфинил и хексилсулфинил.

Терминът “сулфонил”, използван самостоятелно или свързан с други термини като алкилсулфонил, означава двувалентни радикали $-SO_2-$. “Алкилсулфонил” включва алкилови радикали, свързани със сулфониллов радикал, като алкилът е дефиниран по-горе. Повече се предпочита алкилсулфонилловите радикали да бъдат “нисши алкилсулфониллови” радикали, притежаващи от 1 до 6 въглеродни атома. Примери за такива нисши алкилсулфониллови радикали са метилсулфонил, етилсулфонил и пропилсулфонил. Алкилсулфонилловите радикали могат да бъдат заместени с един или повече халогенни атоми, като флуор, хлор или бром за да се получат халоалкилсулфониллови радикали.

Термините “сулфамил”, “аминосулфонил” и “сулфонамидил” означават NH_2O_2S- .

Терминът “ацил” означава радикал, състоящ се от остатък след отстраняване на хидроксил от органична киселина. Примери за такива

ацилови радикали са алканоил и ароил. Примери за нисши алканоилови радикали са формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пиволоил, хексаноил, трифлуорацетил.

Терминът “карбонил” използван самостоятелно или свързан с други термини като “алкоксикарбонил” означава $-(C=O)-$.

Терминът “ароил” включва арилови радикали с карбонилев радикал, както е дефиниран по-горе. Примери за ароил са бензоил, нафтоил и други, и арилът в споменатия ароил може допълнително да бъде заместен.

Термините “карбокси” или “карбоксил” използван самостоятелно или свързан с други термини като “карбоксиалкил”, означава $-CO_2H$. Терминът “карбоксиалкил” включва алкилови радикали, заместени с карбокси радикал. Повече се предпочитат “нисшите карбоксиалкили”, които включват нисши алкилови радикали, както са дефинирани по-горе, и могат допълнително да бъдат заместени в алкиловия радикал с хало. Примери за такива нисши карбоксиалкилови радикали са карбоксиметил, карбоксиетил и карбоксипропил.

Терминът “алкоксикарбонил” означава радикал, съдържащ алкокси радикал, както е дефиниран по-горе, свързан през кислороден атом с карбонилев радикал. По-предпочитани са “нисшите алкоксикарбонилови” радикали с алкилови части, притежаващи от 1 до 6 въглеродни атома. Примери за такива нисши алкоксикарбонилови (естер) радикали са заместен или незаместен метоксикарбонил, етоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил и хексилоксикарбонил.

Термините “алкилкарбонил”, “арилкарбонил” и “аралкилкарбонил” включват радикали, притежаващи алкил, арил и аралкил радикали, както са дефинирани по-горе, свързани с карбонилев радикал. Примери за такива радикали са заместен или незаместен метилкарбонил, етилкарбонил, фенилкарбонил и бензилкарбонил.

Терминът “аралкил” включва арил-заместени алкилови радикали като бензил, дифенилметил, трифенилметил, фенилетил и дифенилетил. Арильт в споменатия аралкил може допълнително да бъде заместен с хало, алкил, алкокси, халоалкил и халоалкокси.

Термините бензил и фенилметил са взаимозаменяеми.

Терминът “хетероциклилалкил” включва наситени и частично ненаситени хетероциклил-заместени алкилови радикали, като пиролидинилметил и хетероарил-заместени алкилови радикали, като пиридилметил, хинолилметил, тиенилметил, фурилетил и хинолилетил. Хетероарилът в споменатия хетероаралкил може допълнително да бъде заместен с хало, алкил, алкокси, халоалкил и халоалкокси.

Терминът “аралкокси” включва аралкилови радикали, свързани през кислороден атом с други радикали.

Терминът “аралкоксиалкил” включва аралкокси радикали, свързани през кислороден атом с алкилов радикал.

Терминът “аралкилтио” включва аралкилови радикали, свързани със серен атом.

Терминът “аралкилтиоалкил” включва аралкилтио радикали, свързани през серен атом с алкилов радикал.

Терминът “аминоалкил” включва алкилови радикали, заместени с един или повече аминорадикали. Повече се предпочитат “нисшите аминоалкилови” радикали. Примери за такива радикали са аминометил, аминоетил и други.

Терминът “алкиламино” означава аминокрупи, заместени с един или два алкилови радикала. Предпочитат се “нисши N-алкиламино” радикали, притежаващи алкилови части с от 1 до 6 въглеродни атома. Подходящ нисш алкиламино може да бъде моно или диалкиламино, като N-метиламино, N-етиламино, N,N-диметиламино, N,N-диетиламино и други.

Терминът “ариламино” означава аминогрупи, заместени с един или два арилови радикала, като N-фениламино. Ариламино радикалите могат да бъдат заместени в ариловия пръстен на радикала.

Терминът “аралкиламино” означава аралкилови радикали, свързани през аминен азотен атом с други радикали.

Термините “N-ариламиноалкил” и “N-арил-N-алкиламиноалкил” означават аминогрупи, заместени, съответно, с един арилов радикал, или един арилов и един алкилов радикал и, притежаващи аминогрупи, свързани с алкилов радикал. Примери за такива радикали включват N-фениламинометил и N-фенил-N-метиламинометил.

Терминът “аминокарбонил” означава аминогрупа с формула $-C(=O)NH_2$.

Терминът “алкиламинокарбонил” означава аминокарбонил, заместен с един или два алкилови радикала при аминния азотен атом. Предпочитат се N-алкиламинокарбонил и N,N-диалкиламинокарбонил. По-предпочитани са нисш N-алкиламинокарбонил и нисш N,N-диалкиламинокарбонил с нисша алкилова част, както е дефинирана по-горе.

Терминът “алкиламиноалкил” включва радикали, притежаващи един или повече алкилови радикали, свързан с аминоалкилов радикал.

Терминът “арилоксидалкил” включва радикали, притежаващи арилов радикал, свързан с алкилов радикал през двувалентен кислороден атом.

Терминът “арилтиоалкил” включва радикали, притежаващи арилов радикал, свързан с алкилов радикал през двувалентен серен атом.

Съединенията, използвани при методите, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат под формата на свободни бази или на техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли.

Терминът “фармацевтично приемливи соли” означава соли, които обикновено се използват за получаване на соли на алкални метали и на при-

съединителни соли на свободни киселини или свободни бази. Природата на солта не е от критично значение, при условие, че тя е фармацевтично приемлива. Подходящи фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли на съединенията с формула I могат да бъдат получени от неорганична киселина или от органична киселина. Примери за такива неорганични киселини са солна, бромоводородна, йодоводородна, азотна, въглена, сярна и фосфорна киселина. Подходящи органични киселини могат да бъдат тези от класовете алифатни, циклоалифатни, ароматни, арилифатни, хетероциклични, карбоциклични и сулфонови органични киселини, примери за които са мравчена, оцетна, пропионова, сукцинова, гликолова, глюконова, млечна, малеинова, винена, лимонена, аскорбинова, глюкуронова, ябълчна, фумарова, пирогроздена, аспартинова, глутаминова, бензоена, антранилова, мезилова, 4-хидроксибензоена, фенилоцетна, бадемова, ембонова (памоева), метансулфонова, етансулфонова, бензолсулфонова, пантотенова, 2-хидроксиетансулфонова, толуолсулфонова, сулфанилова, циклохексиламиносулфонова, стеаринова, алгенова, β -хидроксипутирова, салицилова, галактарова и галактуронова киселина. Подходящи фармацевтично приемливи базични присъединителни соли на съединенията с формула I включват метални соли, съдържащи алуминий, калций, литий, магнезий, калий, натрий и цинк или органични соли, формирани от N,N-дибензилетилендиамин, хлорпрокаин, холин, диетаноламин, етилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Всички тези соли могат да бъдат получени по конвенционални начини от съответните съединения с формула I при взаимодействие, например, на подходяща киселина или база със съединението с формула I.

Подходящи за оценка на предотвратяването на смущения на сърдечно-съдовата система, включващи предотвратяване на атеросклероза, са няколко животни. Виж, Stehbens, *Prog. Card. Dis.*, XXIX, 1007-28 (1986) и Zhang et al., *Science*, 258, 468-71 (1992).

АРОе опитна мишка, модел за атеросклероза, е описана от Roselear et al. (*Arterioscle. Thromb. Vasc. Biol.*, 16, 1013-18 (1996)). Инхибиторът на циклооксигеназа-2 трябва да бъде активен в доза от 20 mg/kg за предотвратяване на атеросклеротичните увреждания.

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав за предотвратяване на смущения на сърдечно-съдовата система, включващ терапевтично ефективно количество от съединение с формула I, заедно с поне един фармацевтично приемлив носител, усилващ агент или разредител (наречени тук общо "носител") и, ако е необходимо, други активни ingrediente. Активните съединения, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат администрирани по подходящ, известен на специалистите начин, за предпочитане, под формата на фармацевтичен състав, адаптиран към такъв начин, в доза, ефективна за прилаганото лечение. Активните съединения и съставът могат, например, да бъдат администрирани орално, интраваскуларно, интраперитонеално, през носа, през бронхите, подкожно, мускулно или локално (включващо аерозол).

Използваните в настоящото изобретение методи и състави могат да бъдат прилагани самостоятелно или в съответствие с известна на специалистите допълнителна терапия за предотвратяване на смущения на сърдечно-съдовата система. Описаните в настоящото изобретение методи и състави могат да бъдат прилагани като помощна терапия. Така например, инхибиторът на циклооксигеназа-2 може да бъде администри-

ран самостоятелно или заедно с други агенти, лекарства и хранителни добавки.

Съществуват голям брой кардиоваскуларни лекарствени средства, познати в търговската мрежа, в клиничните изпитания и в предклиничните разработки, които могат да бъдат избрани да се прилагат със селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 за предотвратяване на смущения на сърдечно-съдовата система чрез комбинирана лекарствена терапия. Такива средства могат да бъдат един или повече агенти, подбрани от, но без да се ограничава до няколко основни категории, а именно, лекарства, понижавачи нивото на липидите, включващи ИВАТ инхибитор, фибрат, ниацин, статин, СЕТР инхибитор, и секвестрант на жлъчен сок, антиоксидант, включващ витамин Е и пробукол, ПвШа антагонист (включващ ксемилофибан и орбофибан), инхибитор на алдостерон (включващ спиролактон и епоксимексренон), АII антагонист (включващ лозартан), β -блокери, аспирин, Iорр инхибитор и асе инхибитор.

Фразата “комбинирана терапия” (или “допълнителна терапия”) при дефиниране на приложението на инхибитор на циклооксигеназа-2 и на едно или повече други фармацевтични средства, включва администриране на всяко средство по последователен начин по рецепта, която осигурява полезно действие на лекарствената комбинация и включва също съадминистриране на тези агенти едновременно, както при състав с фиксирано съотношение на тези активни агенти, или при степенно разделно администриране на всеки агент.

За орално администриране, фармацевтичният състав може да бъде под форма на, например, таблетка, капсула, суспензия или течност. Фармацевтичният състав се приготвя под формата на дозична единица, съдържаща отделно количество от активния ингредиент. Примери за такива дозични единици са капсули, таблетки, прахове, гранули или суспензия с конвенционални добавки, като лактоза, манитол, царевично

нишесте или картофено нишесте; със свързващи вещества като кристална целулоза, целулозни производни, акация, царевично нишесте или желатин; с дезинтегратори, като царевично нишесте, картофено нишесте или натриева карбоксиметилцелулоза; и със смазващи вещества, като талк или магнезиев стеарат. Активните ingredienti могат, също така, да бъдат администрирани посредством инжектиране като състав, в който, например, може да се използва подходящ носител, като салин, декстроза или вода.

За венозно, мускулно, подкожно или интраперитонеално администриране, съединението може да бъде в стерилен воден разтвор, който е, за предпочитане, изотоничен с кръвта на ресипиента. Такива състави могат да бъдат приготвени чрез разтваряне на твърд активен ингредиент във вода, съдържаща физиологично съвместими вещества, като натриев хлорид, глицин и други и, притежаващи буферирано рН, съвместимо с физиологичните условия за получаване на воден разтвор, и стерилизиране на споменатия разтвор. Съставът може да се постави в опаковки за единични дози или в мултидозични опаковки, като затворени херметично ампули или стъкленици.

Съставите, подходящи за парентерално администриране, включват стерилен воден разтвор на активното съединение, който е, за предпочитане, изотоничен. Съставите за инжектиране могат да бъдат приготвени също и посредством суспендиране или емулгиране на съединенията в неводен разтворител, като растително масло, синтетични глицериди на алифатни киселини, естери на висши алифатни киселини или пропиленгликол.

Съставите за локално приложение включват известни гелове, кремове, масла и други. За аерозолно разнасяне, съединенията могат да се смесят с известни аерозолни ексципиенти, като салин, и да се администрат при използване на достъпни пулверизатори. За подобряване на

биосъвместимостта могат да бъдат използвани състави в мастна киселина. Аерозолното доставяне е предпочитан метод за доставяне до белите дробове.

За ректално администриране, активният ингредиент може да бъде съставна част на свещички, при използване на бази, които са твърди при стайна температура и се топят или разтварят при телесната температура. Обикновено използваните бази включват какаово масло, глицериниран желатин, хидрогенирано растително масло, полиетиленгликоли с различно молекулно тегло и мастни естери на полиетиленстеарат.

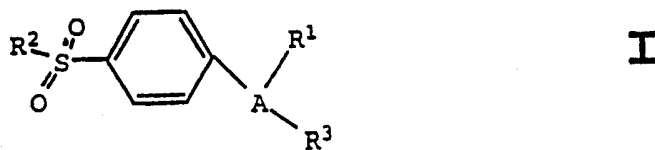
Дозичната форма и количеството могат лесно да бъдат определени при сравняване с известно лечение или профилактични режими. Количеството на терапевтично активното съединение, което се администрира и дозичният режим за лечение на болестното състояние със съединенията и/или съставите, съгласно настоящото изобретение, зависят от промяната на различни фактори, включващи възраст, тегло, пол и здравословно състояние на пациента, тежестта на заболяването, начина и честотата на администриране и на прилаганото съединение, мястото, както и фармакокинетичните свойства на лекувания пациент и, следователно, варират в широки граници. Най-общо, дозата е по-ниска, ако съединенията се администрират локално, а не системно, и за профилактика, а не за лечение. Такова лекарствено средство може да се прилага толкова често, колкото е необходимо, и за период от време, определен от лекуващия лекар. Специалистите в областта разбират, че дозичният режим или терапевтично ефективното количество на инхибитора, който ще се администрира, трябва да се оптимизира за всеки отделен пациент. Фармацевтичните състави могат да съдържат активен ингредиент в граници от около 0.1 до 2000 mg, за предпочитане, в граници от около 0.5 до 500 mg и най-много се предпочита, в граници от около 1 до 200 mg. Дневна доза от около 0.01 до 100 mg/kg телесно тегло, за предпочитане,

между около 0.5 и около 50 mg/kg телесно тегло и най-много се предпочита, от около 0.1 до 20 mg/kg телесно тегло, може да бъде подходяща. Дневната доза може да бъде администрирана от една до четири дози на ден.

Всички патентни документи, цитирани в настоящото изобретение, са дадени за сравнение.

Въпреки че настоящото изобретение е описано по отношение на специфични аспекти, детайлите на тези аспекти не трябва да се считат за ограничения.

1. Приложение на терапевтично ефективно количество съединение, характеризиращо се с това, че се подбира от L-783003 (Merck & Co), L-748731 (Merck & Co), L-745337 (Merck & Co) и съединение с формула I



в която А е заместител, избран от частично ненаситен или ненаситен хетероциклил и частично ненаситени или ненаситени карбоцикленни пръстени;

в която R¹ е поне един заместител, избран от хетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил и арил, в които R¹ е възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, избрани от алкил, халоалкил, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, хидроксил, хидроксиалкил, халоалкокси, amino, алкиламино, ариламино, нитро, алкоксиалкил, алкилсулфинил, хало, алкокси и алкилтио;

в която R² е метил или amino; и

в която R³ е радикал, избран от хидридо, хало, алкил, алкенил, алкинил, окси, циано, карбоксил, цианоалкил, хетероциклилокси, алкилокси, алкилтио, алкилкарбонил, циклоалкил, арил, халоалкил, хетероциклил, циклоалкенил, аралкил, хетероциклилалкил, ацил, алкилтиоалкил, хидроксиалкил, алкоксикарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, аралкенил, алкоксиалкил, арилтиоалкил, арилоксиалкил, аралкилтиоалкил, аралкоксиалкил, алкоксиаралкоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, aminoкарбонил, aminoкарбонилалкил, алкиламинокарбонил, N-ариламинокарбонил, N-алкил-N-ариламинокарбонил, алкиламинокар-

бонилалкил, карбоксиалкил, алкиламино, N-ариламино, N-аралкилами-
но, N-алкил-N-аралкиламино, N-алкил-N-ариламино, аминокалкил, ал-
киламиноалкил, N-ариламиноалкил, N-аралкиламиноалкил, N-алкил-N-
аралкиламиноалкил, N-алкил-N-ариламиноалкил, арилокси, аралкокси,
арилтио, аралкилтио, алкилсулфинил, алкилсулфонил, аминосулфонил,
алкиламиносулфонил, N-ариламиносулфонил, арилсулфонил, N-алкил-
N-ариламиносулфонил; при условие, че съединението не е 3-хлор-1-(4-
флуорфенил)-5-(4-метилсулфонил)пиразол, или техни фармацевтично
приемливи соли; при производство на лекарство за предотвратяване на
смущения на сърдечно-съдовата система, свързани с възпаления при
пациенти.

2. Приложение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това,
че А се подбира от 5- или 6-членен частично ненаситен хетероциклил,
5- или 6-членен ненаситен хетероциклил, 9- или 10-членен ненаситен
кондензиран хетероциклил, C₄-C₈-циклоалкенил или фенил, и с това, че
R¹ е избран от 5- и 6-членен хетероциклил, C₃-C₈-циклоалкил, C₄-C₈-
циклоалкенил и арил, избран от фенил, бифенил и нафтил, в които R¹
е възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или
повече радикали, избрани от C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-халоалкил, циано, кар-
боксил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, хидроксил, C₁-C₆-хидроксиалкил, C₁-C₆-
халоалкокси, amino, C₁-C₆-алкиламино, фениламино, C₁-C₆-алкокси-C₁-
C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсулфинил, хало, C₁-C₆-алкокси и C₁-C₆-алкилтио; и
с това, че R² е метил или amino; и с това, че R³ е радикал, избран от
хидридо, оксо, циано, карбоксил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, карбокси-C₁-
C₆-алкил, хало, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₈-циклоалкил, фенил,
C₁-C₆-халоалкил, 5- или 6-членен хетероциклил, C₁-C₆-хидроксил-C₁-C₆-
алкил, арил-C₁-C₆-алкил, ацил, фенилкарбонил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-
алкил, 5- или 6-членен хетероарилокси, аминокарбонил, C₁-C₆-алкил-
аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламино, C₁-C₆-аминоалкил, C₁-C₆-алкилами-

ноалкил, фенилокси и арил- C_1-C_6 -алкокси; или техни фармацевтично приемливи соли.

3. Приложение, съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че А се подбира от оксазоллил, изоксазоллил, фурил, тиенил, дихидрофурил, пиролил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, изотиазолил, бензофурил, циклопентенил, циклопентадиенил, фенил и пиридил; и с това, че R^1 е избран от пиридил, възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече метилови радикали, и фенил, възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, избрани от метил, етил, изопропил, бутил, *tert*-бутил, изобутил, пентил, хексил, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, циано, карбоксил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, хидроксил, хидроксиметил, трифлуорметокси, amino, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-етиламино, N,N-дипропиламино, N-бутиламино, N-метил-N-етиламино, фениламино, метоксиметил, метилсулфинил, флуор, хлор, бром, метокси, етокси, пропокси, n-бутокси, пентокси и метилтио; и с това, че R^2 е метил или amino; и с това, че R^3 е радикал, избран от хидридо, оксо, циано, карбоксил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, карбоксипропил, карбоксиметил, карбоксиетил, цианометил, флуор, хлор, бром, метил, етил, изопропил, бутил, *tert*-бутил, изобутил, пентил, хексил, дифлуорметил, трифлуорметил, пентафлуоретил, хептафлуорпропил, дифлуоретил, дифлуорпропил, метокси, етокси, пропокси, n-бутокси, пентокси, циклохексил, фенил, пиридил, тиенил, тиазолил, оксазоллил, фурил, пиразинил, хидроксиметил, хидроксипропил, бензил, формил, фенилкарбонил, метоксиметил, фурилметилокси, аминокарбонил, N-метиламинокарбонил, N,N-диметиламинокарбонил, N,N-диметиламино, N-етиламино, N,N-дипропиламино, N-бутиламино, N-метил-N-етиламино, aminoметил, N,N-диметиламинометил, N-метил-N-етиламинометил, бензилокси и фенилокси; или техни фармацевтично приемливи соли.

4. Приложение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че съединението се подбира между съединения и техни фармацевтично приемливи соли, от групата, състояща се от L-783003 (Merck & Co), L-748731 (Merck & Co), L-745337 (Merck & Co);
- 8-ацетил-3-(4-флуорфенил)-2-(4-метилсулфонил)фенил-имидазо(1,2-а) пиридин;
- 5,5-диметил-4-(4-метилсулфонил)фенил-3-фенил-2-(5H)-фуранон;
- 5-(4-флуорфенил)-1-[4-(метилсулфонил)фенил]-3-(трифлуорметил) пиразол;
- 4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсулфонил)фенил]-1-фенил-3-(трифлуорметил)пиразол;
- 4-(5-(4-хлорфенил)-3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;
- 4-(3,5-бис(4-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;
- 4-(5-(4-хлорфенил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;
- 4-(3,5-бис(4-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;
- 4-(5-(4-хлорфенил)-3-(4-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;
- 4-(5-(4-хлорфенил)-3-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;
- 4-(5-(4-хлорфенил)-3-(5-хлор-2-тиенил)-1H-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;
- 4-(4-хлор-3,5-дифенил-1H-пиразол-1-ил)бензенсулфонамид;
- 4-[5-(4-хлорфенил)-3-(трифлуорметил)-1H-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[5-фенил-3-(трифлуорметил)-1H-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[5-(4-флуорфенил)-3-(трифлуорметил)-1H-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;

- 4-[5-(4-метоксифенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-
сулфонамид;
- 4-[5-(4-хлорфенил)-3-(дифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфон-
амид;
- 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-
сулфонамид;
- 4-[4-хлор-5-(4-хлорфенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-
сулфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфон-
амид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензен-
сулфонамид;
- 4-[3-циано-5-(4-флуорфенил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[3-(дифлуорметил)-5-(3-флуор-4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил]
бензенсулфонамид;
- 4-[5-(3-флуор-4-метоксифенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]
бензенсулфонамид;
- 4-[4-хлор-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфонамид;
- 4-[5-(4-хлорфенил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензенсулфон-
амид;
- 4-[5-(4-(N,N-диметиламино)фенил)-3-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-
ил]бензенсулфонамид;
- 5-(4-флуорфенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепт-5-ен;
- 4-[6-(4-флуорфенил)спиро[2.4]хепт-5-ен-5-ил]бензенсулфонамид;
- 6-(4-флуорфенил)-7-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[3.4]окт-6-ен;
- 5-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепт-
5-ен;

4-[6-(3-хлор-4-метоксифенил)спиро[2.4]хепт-5-ен-5-ил]бензенсульфон-амид;

5-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепт-5-ен;

5-(3-хлор-4-флуорфенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепт-5-ен;

4-[6-(3,4-дихлорфенил)спиро[2.4]хепт-5-ен-5-ил]бензенсульфонамид;

2-(3-хлор-4-флуорфенил)-4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)тиазол;

2-(2-хлорфенил)-4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)тиазол;

5-(4-флуорфенил)-4-(4-метилсульфонилфенил)-2-метилтиазол;

4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)-2-трифлуорметилтиазол;

4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)-2-(2-тиенил)тиазол;

4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)-2-бензиламинотиазол;

4-(4-флуорфенил)-5-(4-метилсульфонилфенил)-2-(1-пропиламино)тиазол;

2-[(3,5-дихлорфенокси)метил]-4-(4-флуорфенил)-5-[4-метилсульфонил]фенил]тиазол;

5-(4-флуорфенил)-4-(4-метилсульфонилфенил)-2-трифлуорметилтиазол;

1-метилсульфонил-4-[1,1-диметил-4-(4-флуорфенил)циклопента-2,4-диен-3-ил]бензен;

4-[4-(4-флуорфенил)-1,1-диметилциклопента-2,4-диен-3-ил]бензен-сульфонамид;

5-(4-флуорфенил)-6-[4-(метилсульфонил)фенил]спиро[2.4]хепта-4,6-диен;

4-[6-(4-флуорфенил)-спиро[2.4]хепта-4,6-диен-5-ил]бензенсульфонамид;

6-(4-флуорфенил)-2-метокси-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-пиридин-3-карбонитрил;

2-бром-6-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-пиридин-3-карбонитрил;

- 6-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-пиридин-2-фенил-
пиридин-3-карбонитрил;
- 4-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]
бензенсульфонамид;
- 4-[2-(5-метилпиридин-3-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]
бензенсульфонамид;
- 4-[2-(2-метилпиридин-3-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]
бензенсульфонамид;
- 3-[1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-2-ил]
пиридин;
- 2-[1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-2-ил]
пиридин;
- 2-метил-4-[1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-
имидазол-2-ил]пиридин;
- 2-метил-6-[1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-
имидазол-2-ил]пиридин;
- 4-[2-(6-метилпиридин-3-ил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]
бензенсульфонамид;
- 2-(3,4-дифлуорфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-
1Н-имидазол;
- 4-[2-(4-метилфенил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил]бензен-
сульфонамид;
- 2-(4-хлорфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-метил-1Н-имидазол;
- 2-(4-хлорфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-фенил-1Н-имидазол;
- 2-(4-хлорфенил)-4-(4-флуорфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-1Н-
имидазол;
- 2-(3-флуор-4-метоксифенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуор-
метил)-1Н-имидазол;

- 1-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-фенил-4-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 2-(4-метилфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 4-[2-(3-хлор-4-метилфенил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 2-(3-флуор-5-метилфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол;
- 4-[2-(3-флуор-5-метилфенил)-4-(трифлуорметил)-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 2-(3-метилфенил)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 4-[2-(3-метилфенил)-4-трифлуорметил-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 1-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-(3-хлорфенил)-4-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 4-[2-(3-хлорфенил)-4-трифлуорметил-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 4-[2-фенил-4-трифлуорметил-1Н-имидазол-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[2-(4-метокси-3-хлорфенил)-4-трифлуорметил-1Н-имидазол-1-ил] бензенсульфонамид;
- 1-алил-4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол;
- 4-[1-этил-4-(4-флуорфенил)-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-3-ил] бензенсульфонамид;
- N-фенил-[4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетамид;
- этил-[4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетат;

- 4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-фенилетил)-1Н-пиразол;
- 4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-фенилетил)-5-(трифлуорметил)пиразол;
- 1-етил-4-(4-флуорфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-фенилетил)-5-(трифлуорметил)-1Н-пиразол;
- 5-(4-флуорфенил)-4-(4-метилсульфонилфенил)-2-трифлуорметил-1Н-имидазол;
- 4-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(2-тиофенил)-2-(трифлуорметил)-1Н-имидазол;
- 5-(4-флуорфенил)-2-метокси-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(трифлуорметил)пиридин;
- 2-етокси-5-(4-флуорфенил)-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(трифлуорметил)пиридин;
- 5-(4-флуорфенил)-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-(2-пропилиокси)-6-(трифлуорметил)пиридин;
- 2-бром-5-(4-флуорфенил)-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(трифлуорметил)пиридин;
- 4-[2-(3-хлор-4-метоксифенил)-4,5-дифлуорфенил] бензенсульфонамид;
- 1-(4-флуорфенил)-2-[4-(метилсульфонил)фенил]бензен;
- 5-дифлуорметил-4-(4-метилсульфонилфенил)-3-фенилоксазол;
- 4-[3-етил-5-фенилизоксазол-4-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[5-дифлуорметил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[5-гидроксиметил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсульфонамид;
- 1-[2-(4-флуорфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 1-[2-(4-флуор-2-метилфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;

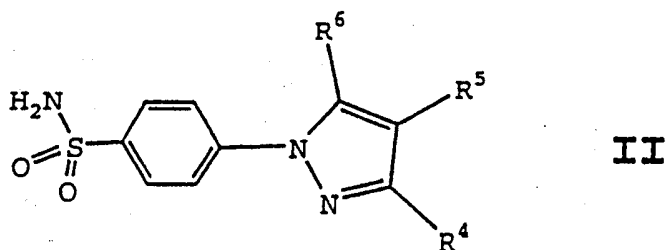


- 1-[2-(4-хлорфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 1-[2-(2,4-дихлорфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 1-[2-(4-трифлуорметилфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 1-[2-(4-метилтиофенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 1-[2-(4-флуорфенил)-4,4-диметилциклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 4-[2-(4-флуорфенил)-4,4-диметилциклопентен-1-ил]бензенсульфонамид;
- 1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопентен-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[2-(4-флуорфенил)циклопентен-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[2-(4-хлорфенил)циклопентен-1-ил]бензенсульфонамид;
- 1-[2-(4-метоксифенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 1-[2-(2,3-дифлуорфенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 4-[2-(3-флуор-4-метоксифенил)циклопентен-1-ил]бензенсульфонамид;
- 1-[2-(3-хлор-4-метоксифенил)циклопентен-1-ил]-4-(метилсульфонил)бензен;
- 4-[2-(3-хлор-4-флуорфенил)циклопентен-1-ил]бензенсульфонамид;
- 4-[2-(2-метилпиридин-5-ил)циклопентен-1-ил]бензенсульфонамид;
- етил-2-[4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]оксазол-2-ил]-2-бензилацетат;
- 2-[4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]оксазол-2-ил]оцетна киселина;
- 2-(tert-бутил)-4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]оксазол;
- 4-(4-флуорфенил)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-фенилоксазол;
- 4-(4-флуорфенил)-2-метил-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-фенилоксазол; и

4-[5-(3-флуор-4-метоксифенил)-2-трифлуорметил-4-оксазолил]
бензенсулфонамид.

5. Приложение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че смущението в сърдечно-съдовата система се подбира от предотвратяване на коронарна артериална болест, аневризъм, артериосклероза, атеросклероза, включваща атеросклероза на кардиален трансплант, инфаркт на миокарда, емболия, мозъчен удар, тромбоза, включваща венозна тромбоза, ангина пекторис, включваща непостоянна ангина пекторис, възпаление на коронарната плака, индуцирано от бактерии възпаление, включващо възпаление вследствие Chlamidia, индуцирано от вируси възпаление и възпаление, свързано с хирургични процедури, като присаждане на кръвоносни съдове, включващо хирургично присаждане на коронарен байпас, реваскуларизационни процедури, включващи ангиопластика, поставяне на stent, ендартеректомия или други процедури на вмешателство, включително на артерии, вени и капилляри.

6. Приложение на терапевтично ефективно количество от съединение с формула II



в която R^4 се подбира от хидридо, алкил, халоалкил, алкоксикарбонил, циано, цианоалкил, карбоксил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, циклоалкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, карбоксиалкиламинокарбонил, карбоксиалкил, аралкоксикарбонилалкиламинокарбонил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилцианоалкил и хидроксиалкил;

в която R^5 се подбира от хидридо, алкил, циано, хидроксиалкил, циклоалкил, алкилсулфонил и хало; и



в която R^6 се подбира от аралкенил, арил, циклоалкил, циклоалкенил и хетероциклил; където R^4 е възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, избрани от хало, алкилтио, алкилсулфонил, циано, нитро, халоалкил, алкил, хидроксил, алкенил, хидроксиалкил, карбоксил, циклоалкил, алкиламино, диалкиламино, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкокси, халоалкокси, сулфамил, хетероциклил и amino;

или тяхна фармацевтично приемлива сол или техни производни; при производство на лекарство за предотвратяване на спазми на сърдечно-съдовата система, свързани с възпаления при пациенти.

7. Приложение, съгласно претенция 6, характеризиращо се с това, че R^4 е избран от хидридо, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -халоалкил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, циано, C_3 - C_8 -цианоалкил, карбоксил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_8 -циклоалкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, карбокси- C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, карбокси- C_1 - C_6 -алкил, арил- C_1 - C_6 -алкоксикарбонилалкиламинокарбонил, аминокарбонил- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилцианоалкенил и C_1 - C_6 -хидроксиалкил; и с това, че R^5 е избран от хидридо, C_1 - C_6 -алкил, циано, C_1 - C_6 -хидроксиалкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкилсулфонил и хало; и с това, че R^6 се подбира от аралкенил, арил, циклоалкил, циклоалкенил и хетероциклил; където R^4 е възможно заместен на подходяща за заместване позиция с един или повече радикали, избрани от хало, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилсулфонил, циано, нитро, C_1 - C_6 -халоалкил, C_1 - C_6 -алкил, хидроксил, C_2 - C_6 -алкенил, C_1 - C_6 -хидроксиалкил, карбоксил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкиламино, ди- C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -халоалкокси, сулфамил, 5- или 6-членен хетероциклил и amino; или тяхна фармацевтично приемлива сол или техни производни.

8. Приложение, съгласно претенция 6, характеризиращо се с това, че смущението в сърдечно-съдовата система се подбери от предотвратяване на коронарна артериална болест, аневризъм, артериосклероза, атеросклероза, включваща атеросклероза на кардиален трансплант, инфаркт на миокарда, емболия, мозъчен удар, тромбоза, включваща венозна тромбоза, ангина пекторис, включваща непостоянна ангина пекторис, възпаление на коронарната плака, индуцирано от бактерии възпаление, включващо възпаление вследствие Chlamidia, индуцирано от вируси възпаление и възпаление, свързано с хирургични процедури, както присаждане на кръвоносни съдове, включващо хирургично присаждане на коронарен байпас, реваскуларизационни процедури, включващи ангиопластика, поставяне на stent, ендартеректомия или други процедури на вмешателство, включително на артерии, вени и капилляри.