

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4205577号
(P4205577)

(45) 発行日 平成21年1月7日(2009.1.7)

(24) 登録日 平成20年10月24日(2008.10.24)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505

請求項の数 16 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-504886 (P2003-504886)	(73) 特許権者	503467115
(86) (22) 出願日	平成14年5月31日(2002.5.31)		ミュラー、ノルベルト
(65) 公表番号	特表2004-534066 (P2004-534066A)		ドイツ連邦共和国、80686 ミュンヘン、フロトウシュトラッセ 4
(43) 公表日	平成16年11月11日(2004.11.11)	(74) 代理人	100099759
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/006013		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開番号	W02002/102297	(74) 代理人	100077517
(87) 国際公開日	平成14年12月27日(2002.12.27)		弁理士 石田 敬
審査請求日	平成17年1月28日(2005.1.28)	(74) 代理人	100087413
(31) 優先権主張番号	101 29 320.8		弁理士 古賀 哲次
(32) 優先日	平成13年6月19日(2001.6.19)	(74) 代理人	100108903
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 中村 和広
(31) 優先権主張番号	60/364, 904	(74) 代理人	100082898
(32) 優先日	平成14年3月14日(2002.3.14)		弁理士 西山 雅也
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害の治療のためのCOX-2阻害薬の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

セレコキシブ、ロフェコキシブ、デラコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブまたはJTE-522、それらの製薬上許容可能な塩または混合物から選択されるCOX-2阻害剤を含む、精神分裂病の治療のための医薬。

【請求項 2】

セレコキシブまたはその製薬上許容可能な塩がCOX-2阻害剤として用いられることを特徴とする、請求項1記載の医薬。

【請求項 3】

セレコキシブまたはその製薬上許容可能な塩が、50～1600 mg/日の量で投与されることを特徴とする、請求項2記載の医薬。

【請求項 4】

前記医薬が経口的に投与されることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の医薬。

【請求項 5】

クロザピン、オランザピン、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、フマル酸クエチアピン、セルチンドール、アミスルプリド、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、乳酸ハロペリドール、クロルプロマジン、フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、フルフェナジンエナンタート、塩酸フルフェナジン、チオチキセン、塩酸チオチキセン、トリフルオペラジン、パーフェナジン、アミトリプチリン、チオリ

10

20

ダジン、メソリダジン、モリンドン、塩酸モリンドン、ロキサピン、塩酸ロキサピン、コハク酸ロキサピン、ピモジド、フルペンチキソール、プロマジン、トリフルプロマジン、クロルプロチキセン、ドロペリドール、アセトフェナジン、プロクロルペラジン、メトトリメブラジン、ピボチアジン、ジブラシドン、ホペリドン、ズクロペンチキソールまたはそれらの混合物から選択される神経弛緩薬または抗うつ薬とともにセレコキシブ、ロフェコキシブ、デラコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブまたはJTE - 522、それらの製薬上許容可能な塩または混合物から選択されるCOX - 2阻害剤を含む精神分裂病の治療のための医薬。

【請求項6】

セレコキシブまたはその製薬上許容可能な塩がCOX - 2阻害剤として用いられることを特徴とする、請求項5記載の医薬。

10

【請求項7】

前記抗うつ薬がアミトリプチリン、酸化アミトリプチリン、デシブラミン、ジベンゼピン、ドスレピン、ドキシセピン、クロロイミプラミン、イミプラミン、ノルトリプチリン、ミアンセリン、マプロチリン、トリミプラミン、ピロキサジン、トラゾドン、ネファゾドン、ミルタザピン、ベンラファキシン、レボキセチン、トラニルシプロミン、プロファロミン、モクロベミド、シタロプラム、パロキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、またはそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項5または6に記載の医薬。

【請求項8】

20

リスペリドンまたはアリピプラゾールが神経弛緩薬として用いられることを特徴とする、請求項5記載の医薬。

【請求項9】

セレコキシブまたはその製薬上許容可能な塩およびリスペリドンが、それぞれ、50～1600 mgおよび2～6 mgの量で投与されることを特徴とする、請求項6または8記載の医薬。

【請求項10】

セレコキシブまたはその製薬上許容可能な塩およびリスペリドンが、それぞれ、400 mgおよび4～5 mgの量で投与されることを特徴とする、請求項9記載の医薬。

【請求項11】

前記医薬が経口的に投与されることを特徴とする、請求項5～10のいずれかに記載の医薬。

30

【請求項12】

精神安定薬が付加的に投与されることを特徴とする、請求項1～11のいずれかに記載の医薬。

【請求項13】

精神分裂病の治療に用いるのに適したキットであって、同時、分離または逐次投与のためのクロザピン、オランザピン、ジブラシドン、リスペリドン、クエチアピン、フマル酸クエチアピン、セルチンドール、アミスルプリド、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、乳酸ハロペリドール、クロルプロマジン、フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、フルフェナジンエナンタート、塩酸フルフェナジン、チオチキセン、塩酸チオチキセン、トリフルオペラジン、パーフェナジン、アミトリプチリン、チオリダジン、メソリダジン、モリンドン、塩酸モリンドン、ロキサピン、塩酸ロキサピン、コハク酸ロキサピン、ピモジド、フルペンチキソール、プロマジン、トリフルプロマジン、クロルプロチキセン、ドロペリドール、アセトフェナジン、プロクロルペラジン、メトトリメブラジン、ピボチアジン、ジブラシドン、ホペリドン、ズクロペンチキソールまたはそれらの混合物から選択される神経弛緩薬または抗うつ薬を含む一次投薬形態ならびにセレコキシブ、ロフェコキシブ、デラコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブまたはJTE - 522、それらの製薬上許容可能な塩または混合物から選択されるCOX - 2阻害剤を含む二次投薬形態を含む前記キット。

40

【請求項14】

50

前記抗うつ薬がアミトリプチリン、酸化アミトリプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ドスレピン、ドキセピン、クロロイミプラミン、イミプラミン、ノルトリプチリン、ミアンセリン、マプロチリン、トリミプラミン、ピロキサジン、トラゾドン、ネファゾドン、ミルタザピン、ベンラファキシン、レボキセチン、トラニルシプロミン、プロファロミン、モクロベミド、シタロプラム、パロキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、またはそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 1 3 記載のキット。

【請求項 1 5】

C O X - 2 阻害剤としてのセレコキシブまたはその製薬上許容可能な塩、ならびに神経弛緩薬としてのリスペリドンを含むことを特徴とする、請求項 1 3 または 1 4 に記載のキット。

10

【請求項 1 6】

セレコキシブまたはその製薬上許容可能な塩およびリスペリドンを、それぞれ、50 ~ 1600 mg および 2 ~ 6 mg の量で含むことを特徴とする、請求項 1 5 記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害、特に慢性分裂精神病および分裂情動精神病、一過性急性精神病性障害、うつ病のエピソード、再発性うつ病エピソード、躁病のエピソードおよび双極性情動障害の治療のための C O X - 2 (シクロオキシゲナーゼ - 2) 阻害剤の使用に関する。

20

【0 0 0 2】

さらに本発明は、精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害の治療のための、神経弛緩薬または抗うつ薬と組合せた C O X - 2 阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

免疫学的機能不全と精神病、例えば精神分裂病または情動障害との間の関係は、20世紀中に議論的になって考察されてきた。

例えば精神分裂病の場合、病因は依然として不明であるが、しかし精神分裂病は異なる病因過程に基づいた症候であることを、多数の知見が示している。

30

【0 0 0 4】

精神分裂病患者の亜群に関して、炎症性 / 免疫学的病因が考察されてきた (Yolken RH, Torrey EF: Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 131-145; Korschenhausen D, Hampel H, Ackenheil M, Penning R, Muller N: Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes, Schizophr Res 1996; 19: 103-109; Muller N, Ackenheil M: Psychoneuroimmunology and the cytokine-network in the CNS: implications for psychiatric disorders. Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry 1998; 22: 1-33)。対照と比較して、活性化サイトカイン、例えばインターロイキン - 1 (I L - 1) および I L - 2 が精神分裂病患者の脳脊髄液中で増大され (Sirota P, Schild K, Elizur A, Djaldetti M, Fishman P: Increased Interleukin-1 and Interleukin-3 like activity in schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry 1995; 19: 85-83; Licino J, Seibyl, JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH: Elevated levels of Interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenics. Am J Psychiatry 1993; 150: 1408-1410)、そして脳脊髄液中の高レベルの I L - 2 は精神分裂病再発の可能性増大に関する予測子である (McAllister CG, van Kamen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, Yao J, Peters JL: Increases in CSF levels of Interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. Am J Psychiatry 1995; 152: 1291-1297) ということを複数の試験が示した。

40

50

【 0 0 0 5 】

一方で、精神分裂病患者の亜群においては、対照と比較した場合、おそらくは抗原提示または抗原認識の障害によると思われる免疫応答低減が観察されており (Schwarz MJ, Riedel M, Ackenheil M, Muller N: Decreased levels of soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 29-33)、例えば中枢神経系における免疫反応増大は、末梢免疫系における免疫反応により適切に調節され得ない。これは、障害の最近の開始を示す急性精神分裂病患者において主に観察された。

【 0 0 0 6 】

しかしながら別の群の精神分裂病患者は、自己免疫過程の意味で、末梢免疫系の過剰活性化を示すと思われる (Radaport MH, Muller N: Immunological states associated with schizophrenia. In: Ader R, Felten DL, Cohen N(eds) *Psychoneuroimmunology*, Third Edition. Vol. 2, San Diego, Academic Press, 2001; pp 373-382; Radaport MH, McAllister CG, Kim YS, Han JH, Pickar D, Nelson DM, Kirch DG, Paul SM: Increased soluble Interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 767-771)。いくつかの研究においては、熱ショックタンパク質 60 に対する抗体の力価増大 (Kilidireas K, Latov N, Strauss DH, Aviva DG, Hashim GA, Gorman JM, Sadiq SA: Antibodies to human 60 KD heatshock protein in patients with schizophrenia. *Lancet* 1992; 340: 569-572) が観察され、その増大は血清中の可溶性 IL - 2 受容体増大、ならびに可溶性接着分子 s I C A M - 1 の力価増大を伴った (Radaport MH, Muller N: Immunological states associated with schizophrenia. In: Ader R, Felten DL, Cohen N(eds) *Psychoneuroimmunology*, Third Edition. Vol. 2, San Diego, Academic Press, 2001; pp 373-382; Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Muller N: Antibodies to heat-shock proteins in schizophrenic patients- Implications for disease mechanism. *Am J Psychiatry* 1999; 156, 1103, 1104)。高 s V C A M - 1 力価とより顕著な分裂病性陰性症候との間の (Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Muller N: Levels of soluble adhesion molecules in schizophrenia: Relation to psychopathology. In: N. Muller (Hrg) *Psychiatry, Psychoneuroimmunology, and Viruses*. Springer Verlag Wien, 1999; NY, pp. 121-130)、ならびに脳脊髄液中の高 I g G l e v e l とより顕著な陰性症候との間の密接な関係は、この観察をさらに支持する (Muller N, Ackenheil M: Immunoglobulin and albumin contents of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: The relationship to negative symptomatology. *Schizophrenia Res* 1995; 14: 223-228)。

【 0 0 0 7 】

情動性疾患、特にうつ病はまた炎症性起源を有し得る。これは、一般的炎症性疾患が抑うつ症候を大いに伴うという事実において、ならびにうつ病においては、炎症の徴候が心理学的健常者と比較してより高頻度起こるという事実において証明される。科学的には、これはうつ病の単球 / マクロファージ仮説において示された。

【 0 0 0 8 】

チックの、ならびに自閉症の出現も、炎症過程の結果として多数の症例で考察されている。

【 0 0 0 9 】

本発明は、免疫調節特性を有する物質が、少なくとも部分的に免疫学的病原性過程に基づいている精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害の治療のために用いられ得る、という考えに基づいている。

【 0 0 1 0 】

例えば精神分裂病の治療においては、多数の神経弛緩薬 (いわゆる古典的および非定型神経弛緩薬) が利用可能になってきて、中でも、より最近の非定型神経弛緩薬は、より好ましい副作用プロファイルを伴う比較的に良好な有効性により優れている。精神分裂病の陽性症候を治療するために主として有効である古典的神経弛緩薬とは違って、非定型神経

10

20

30

40

50

弛緩薬は、精神分裂病の陽性症候（幻覚、妄想および概念的分裂）および陰性症候（感情鈍麻、社会的引きこもり、情動沈滞および会話貧困性）の両方を改善する。さらにその上に、おそらくはそれらの受容体結合プロフィール変更のために、非定型が最小錐体外路症候を引き起こし、そしてまれに遅発性ジスキネジアを引き起こす。とにかく神経弛緩薬は概して、症候志向型療法として作用し、原因療法としてはあまり作用しない。

【 0 0 1 1 】

したがって精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害の治療のためのさらなる薬剤に対する必要性が存在する。

【 0 0 1 2 】

本発明は、精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害、特に慢性分裂精神病および分裂情動精神病、一過性急性精神病性障害、うつ病のエピソード、再発性うつ病エピソード、躁病のエピソードおよび双極性情動障害の治療のための薬剤の製造のためのCOX - 2阻害剤の使用に向けられる。

10

【 0 0 1 3 】

本発明の状況では、疾患または障害の治療は、急性療法、ならびに維持療法および再発に対する予防を網羅することを意味する。

【 0 0 1 4 】

さらに本発明は、精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害、特に慢性分裂精神病および分裂情動精神病、一過性急性精神病性障害、うつ病のエピソード、再発性うつ病エピソード、躁病のエピソードおよび双極性情動障害の治療のための、神経弛緩薬または抗うつ薬と組合せたCOX - 2阻害剤の使用に関する。

20

【 0 0 1 5 】

本発明は、精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害の治療に用いるのに適した新規のキットであって、同時、分離または逐次投与のための神経弛緩薬または抗うつ薬を含む一次投薬形態ならびにCOX - 2阻害剤を含む二次投薬形態を包含するキットにも向けられる。

【 0 0 1 6 】

本発明のCOX - 2阻害剤は、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)のクラスに属する。一般的NSAIDの多くが、プロスタグランジン合成経路における第一過程であるアラキドン酸の転換を触媒するシクロオキシゲナーゼの阻害によりプロスタグランジン合成を調整する、ということが長い間既知であった。しかしながら高用量の多数の一般的NSAIDの使用は、それらの治療的能力を制限する重症副作用を生じ得る。一般的NSAIDの望ましくない副作用を低減しようと努力して、2つのシクロオキシゲナーゼがプロスタグランジン合成経路における一次過程としてのアラキドン酸の転換に関与する、ということが発見された。これらの酵素は、シクロオキシゲナーゼ - 1(COX - 1)およびシクロオキシゲナーゼ - 2(COX - 2)と呼ばれた(Needleman, P. et al., J. Rheumatol., 24, Suppl. 49:6-8 (1997); Fu, J.Y., et al., J. Biol. Chem., 265(28): 16737-40(1990))。COX - 1は、プロスタグランジンに関連した多数の非炎症性調節機能に関与する構成的産生酵素であることが示されている。他方、COX - 2は、炎症過程との有意の関連を有する誘導性酵素である。炎症はCOX - 2の誘導を引き起こして、プロスタノイドの放出をもたらし、これが末梢侵害受容器末端を感作し、限局性疼痛過敏症を生じる(Samad, T.A. et al., Nature, 410 (6827): 471-5 (2001))。一般的NSAIDの多くは、COX - 1およびCOX - 2の両方の阻害剤であることが目下知られている。したがって十分高レベルで投与した場合、これらのNSAIDはCOX - 2活性の炎症性結果だけでなく、COX - 1の有益な活性にも影響を及ぼす。近年、COX - 1の活性より大きい程度にCOX - 2を選択的に阻害する化合物が発見された。これらの新しいCOX - 2阻害剤は、COX - 1の阻害に関連した有害な副作用、例えば胃腸および腎臓性副作用ならびに血小板凝集の阻害を回避しながら、炎症を防止または提言する能力を含めた利点を提供すると考えられる。

30

40

50

【 0 0 1 7 】

関節炎および関連適応症の治療におけるCOX-2阻害剤の使用が知られている。米国特許第5,760,068号は、慢性関節リウマチおよび変形性関節炎の治療のためのCOX-2阻害剤の使用を記載する。WO 00/32189は、COX-2阻害剤セレコキシブを含有する製剤組成物の調製、ならびに慢性関節リウマチの治療のためのまたは痛み止めとしてのセレコキシブの使用を開示する。

【 0 0 1 8 】

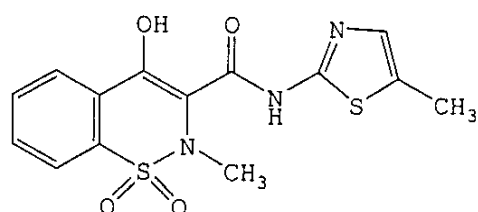
COX-2阻害剤という用語は、シクロオキシゲナーゼ-1に優先してシクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害する化合物を包含し、その製薬上許容可能な塩も含む。さらに本発明の範囲内に含まれるのは、シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤のプロドラッグとして作用する化合物である。COX-2に関して本明細書中で用いる場合、「プロドラッグ」という用語は、被験者の体内で代謝的または単純な化学的過程により活性COX-2阻害剤に転化され得る化学化合物を指す。

10

【 0 0 1 9 】

本発明のCOX-2阻害剤は、例えばCOX-2阻害剤メロキシカム、式B-1(CAS登録番号71125-38-7)またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグであり得る。

【 化 1 】



B-1

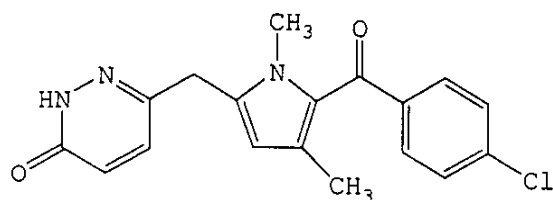
20

本発明の別の実施態様では、COX-2阻害剤は、COX-2阻害剤RS 57067、6-[5-(4-クロロベンゾイル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]メチル]-3(2H)-ピリダジノン、式B-2(CAS登録番号179382-91-3)またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグであり得る。

30

【 0 0 2 0 】

【 化 2 】



B-2

40

本発明の好ましい実施態様では、COX-2阻害剤はクロメン誘導体であり、これは置換化ベンゾピランまたは置換化ベンゾピラン類似体であり、さらに好ましくは以下に示される一般式I、IIまたはIIIにより示される構造を有し、そして例としては、表1に開示された構造、例えばそのジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、互変異性体、塩、エステル、アミドおよびプロドラッグ(これらに限定されない)を保有する化合物のいずれかの構造を有する置換化ベンゾチオピラン、ジヒドロキノリンまたはジヒドロナフタレンから成る群から選択される。

【 0 0 2 1 】

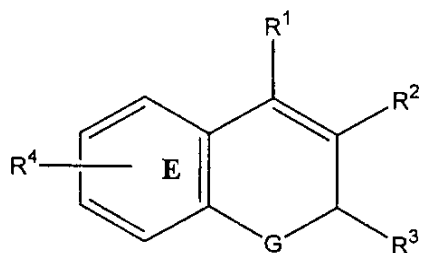
50

本発明の実施に有用なベンゾピラン C O X - 2 阻害剤は、米国特許第6,034,256号および第6,077,850号に記載されている。

【 0 0 2 2 】

式 I は、以下の：

【 化 3 】



10

(式中、 G は、 O または S または N R^a (ここで、 R^a はアルキルである) から成る群から選択され；

R¹ は、 H およびアリールから成る群から選択され；

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およびアルコキシカルボニルから成る群から選択され；

20

【 0 0 2 3 】

R³ は、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキルおよびアリール (任意にアルキルチオ、ニトロおよびアルキルスルホニルから選択される 1 つまたはそれ以上のラジカルで置換される) から成る群から選択され；そして

【 0 0 2 4 】

R⁴ は、 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、任意置換化アリール、任意置換化ヘテロアリール、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、アミノカルボニルおよびアルキルカルボニルから選択される 1 つまたはそれ以上のラジカルから成る群から選択されるか、あるいは

30

R⁴ は、環 E と一緒になってナフチル基を形成する)

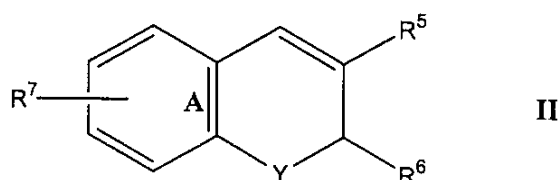
であるか、あるいはその異性体または製薬上許容可能な塩であり、例えばそのジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、互変異性体、塩、エステル、アミドおよびプロドラッグである。

40

【 0 0 2 5 】

式 I I は、以下の：

【化 4】



(式中、Yは、OまたはSまたはN R^b (ここで、R^bはアルキルである) から成る群から選択され；

【0026】

R⁵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およびアルコキシカルボニルから成る群から選択され；

R⁶は、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキルおよびアリールから成る群から選択されるが、この場合、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキルおよびアリールは、アルキルチオ、ニトロおよびアルキルスルホニルから選択される1つまたはそれ以上のラジカルで任意に置換され；そして

【0027】

R⁷は、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、任意置換化アリール、任意置換化ヘテロアリール、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、アミノカルボニルおよびアルキルカルボニルから成る群から選択される1つまたはそれ以上のラジカルである)

であるか、あるいはその異性体または製薬上許容可能な塩である。

【0028】

COX-2阻害剤は、式II (式中：

Yは、酸素またはイオウから成る群から選択され；

R⁵は、カルボキシル、低級アルキル、低級アラルキルおよび低級アルコキシカルボニルから成る群から選択され；

R⁶は、低級ハロアルキル、低級シクロアルキルおよびフェニルから成る群から選択され；そして

R⁷は、ヒドリド、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員ヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、6員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員窒素含有ヘテロシクロスルホニル、6員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、任意置換化フェニル、低級アラルキルカルボニルおよび低級アルキルカルボニルから成る群から選択される1つまたはそれ以上のラジカルであるか；あるいは

R⁷は、環Aと一緒にナフチル基を形成する)

の化合物、あるいはその異性体または製薬上許容可能な塩でもあり得る。

【0029】

COX-2阻害剤は、式II (式中：

R⁵は、カルボキシルであり；

R⁶は、低級ハロアルキルであり；そして

【 0 0 3 0 】

R⁷は、ヒドリド、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員ヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、6員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員窒素含有ヘテロシクロスルホニル、任意置換化フェニル、低級アラルキルカルボニルおよび低級アルキルカルボニルから成る群から選択される1つまたはそれ以上のラジカルであるか；あるいは

R⁷は、環Aと一緒にナフチル基を形成する）
の化合物、あるいはその異性体または製薬上許容可能な塩でもあり得る。

【 0 0 3 1 】

C O X - 2 阻害剤は、式 I I（式中：

R⁶は、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、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択され；そして

【 0 0 3 2 】

R⁷は、ヒドリド、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、フェニルアセチルおよびフェニルであるか；あるいは

【 0 0 3 3 】

R²は、環Aと一緒にナフチル基を形成する）
の化合物、あるいはその異性体または製薬上許容可能な塩でもあり得る。

【 0 0 3 4 】

C O X - 2 阻害剤は、式 I I（式中：

R⁶は、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロメチルから成る群から選択され；そして

R⁷は、ヒドリド、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およびフェニルであるか；あるいは

R⁷は、環Aと一緒にナフチル基を形成する）
の化合物、あるいはその異性体またはプロドラッグでもあり得る。

【 0 0 3 5 】

本発明の C O X - 2 阻害剤は、式 I I I：

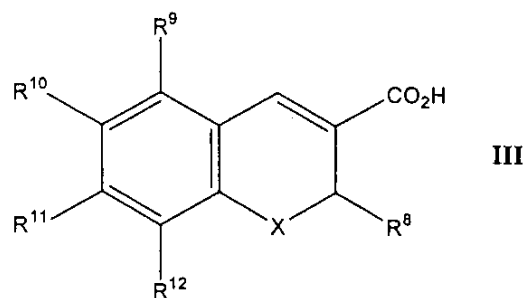
10

20

30

40

【化 5】



10

(式中：XはOおよびSから成る群から選択され；

【0036】

R⁸は、低級ハロアルキルであり；

R⁹は、ヒドリドおよびハロから成る群から選択され；

R¹⁰は、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキルカルボニル、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員窒素含有ヘテロシクロスルホニルおよび6員窒素含有ヘテロシクロスルホニルから成る群から選択され；

20

【0037】

R¹¹は、ヒドリド、低級アルキル、ハロ、低級アルコキシおよびアリールから成る群から選択され；そして

R¹²は、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシおよびアリールから成る群から選択される)

の構造を有する化合物、あるいはその異性体またはプロドラッグでもあり得る。

【0038】

COX-2阻害剤は、式III(式中：

30

R⁸は、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルから成る群から選択され；

R⁹は、ヒドリド、クロロおよびフルオロから成る群から選択され；

R¹⁰は、ヒドリド、クロロ、プロモ、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、メチルスルホニルおよびモルホリノスルホニルから成る群から選択され；

R¹¹は、ヒドリド、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、クロロ、メトキシ、ジエチルアミノおよびフェニルから成る群から選択され；そして

R¹²は、ヒドリド、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、tert-ブチル、メトキシおよびフェニルから成る群から選択される)

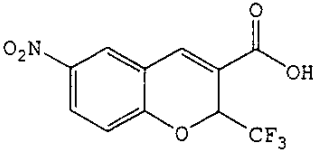
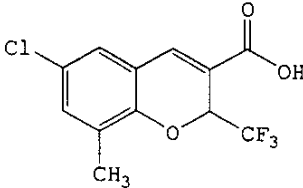
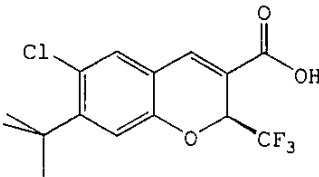
40

の構造を有する化合物、あるいはその異性体またはプロドラッグでもあり得る。

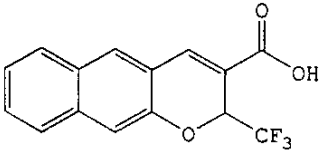
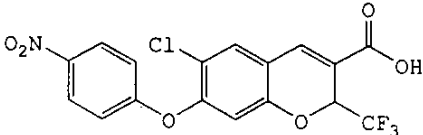
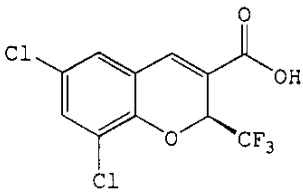
【0039】

【表 1】

表 1. 実施態様としてのクロメンCOX-2阻害剤の実施例

化合物番号	構造式
B-3	 <p>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</p>
B-4	 <p>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</p>
B-5	 <p>((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</p>

【表 2】

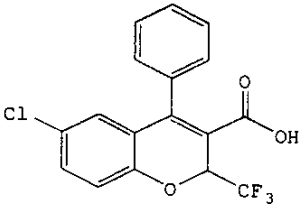
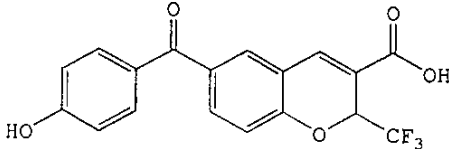
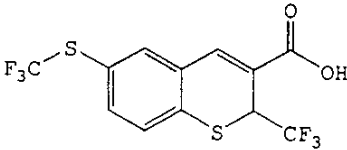
化合物番号	構造式
B-6	 <p>2-トリフルオロメチル-2H-ナフト[2,3-b] ピラン-3-カルボン酸</p>
B-7	 <p>6-クロロ-7-(4-ニトロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸</p>
B-8	 <p>((S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)- 2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸</p>

10

20

30

【表 3】

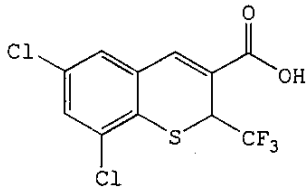
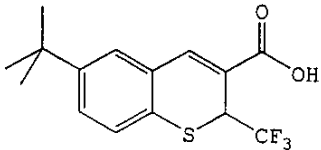
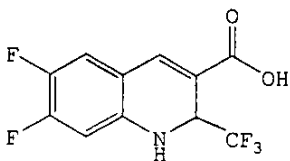
化合物番号	構造式
B-9	 <p>6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-4-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸</p>
B-10	 <p>6-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸</p>
B-11	 <p>2-(トリフルオロメチル)-6-[(トリフルオロメチル)チオ]-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸</p>

10

20

30

【表 4】

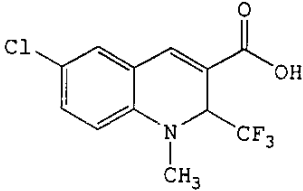
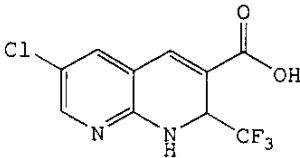
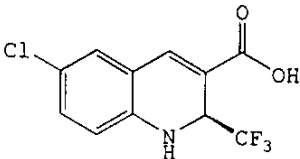
化合物番号	構造式
B-12	 <p>6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸</p>
B-13	 <p>6-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸</p>
B-14	 <p>6,7-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボン酸</p>

10

20

30

【表 5】

化合物番号	構造式
B-15	 <p>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</p>
B-16	 <p>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</p>
B-17	 <p>((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</p>

【0044】

COX-2のために有用である特定の化合物としては：

- a 1) 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；
- a 2) 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；
- a 3) 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；
- a 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]-1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール；
- a 5) 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；

【 0 0 4 5 】

a 6) 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 ;

a 7) 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 ;

a 8) 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 ;

a 9) 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 ;

a 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 ; 10

【 0 0 4 6 】

b 1) 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 2) 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 3) 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 4) 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

b 5) 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 ;

【 0 0 4 7 】

b 6) 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 7) 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 8) 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 9) 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

b 10) 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 ;

【 0 0 4 8 】

c 1) 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 ;

c 2) 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 ;

c 3) 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 ; 40

c 4) 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 ;

c 5) 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 ;

【 0 0 4 9 】

c 6) 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 ;

c 7) 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 ;

c 8) 4 - [5 - (4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (トリフルオ 50

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;

c 9) 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;

c 10) 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;

【0050】

d 1) 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;

d 2) 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;

d 3) 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;

d 4) 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;

d 5) 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;

【0051】

d 6) 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;

d 7) 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;

d 8) 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;

d 9) 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;

d 10) 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;

【0052】

e 1) 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;

e 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 - ベンジルアミノチアゾール;

e 3) 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;

e 4) 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;

e 5) 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;

【0053】

e 6) 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;

e 7) 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;

e 8) 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;

e 9) 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;

e 10) 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;

【0054】

10

20

30

40

50

f 1) 2 - ブロモ - 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 ;

f 2) 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 ;

f 3) 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 ;

f 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 ;

f 5) 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 ;

10

【 0 0 5 5 】

f 6) 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 ;

f 7) 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 ;

f 8) 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 ;

f 9) 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) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;

f 10) 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 ;

20

【 0 0 5 6 】

g 1) 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 ;

g 2) 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 ;

g 3) 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 ;

g 4) 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 - 1 H - イミダゾール ;

30

g 5) 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 - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;

【 0 0 5 7 】

g 6) 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 ;

g 7) 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 ;

g 9) 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 - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

g 10) 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 ;

40

【 0 0 5 8 】

h 1) 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 ;

h 2) 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 ;

h 3) 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 ;

h 4) 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 - 1 H - イミダゾール ;

50

h 5) 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 ;

【 0 0 5 9 】

h 6) 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 ;

h 7) 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 ;

h 8) 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 ;

h 10) 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 H - ピラゾール - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

10

【 0 0 6 0 】

i 1) 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 ;

i 2) 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 - 1 - イル] アセテート ;

i 3) 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 ;

i 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] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール ;

20

i 5) 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 ;

【 0 0 6 1 】

i 6) 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 ;

i 7) 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 ;

i 8) 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 ;

30

i 9) 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 ;

i 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 - (2 - プロピニルオキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ;

【 0 0 6 2 】

j 1) 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 ;

j 2) 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 ;

j 3) 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 ;

40

j 4) 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 ;

j 5) 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 ;

【 0 0 6 3 】

j 6) 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 ;

j 7) 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 ;

50

j 8) 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 ;

j 9) 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 ;

j 10) 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 ;

【 0 0 6 4 】

k 1) 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 ;

k 2) 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

k 3) 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 ;

k 4) 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 ;

k 5) 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 ;

【 0 0 6 5 】

k 6) 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 ; 20

k 7) 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 ;

k 8) 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 ;

k 9) 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 ;

k 10) 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 ;

【 0 0 6 6 】

l 1) 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 ; 30

l 2) 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 ;

l 3) 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 ;

l 4) 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 ;

l 5) 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 ;

【 0 0 6 7 】 40

l 6) 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 ;

l 7) 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] - 2 - ベンジルアセテート ;

l 8) 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 ;

l 9) 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 ;

l 10) 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 ; 50

【 0 0 6 8 】

m 1) 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 ; および

m 2) 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 ;

m 3) 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 ;

m 4) 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 ;

m 5) 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 ; 10

【 0 0 6 9 】

m 6) 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 ;

m 7) 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 ;

m 8) 2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフトピラン - 3 - カルボン酸 ;

m 9) 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 ;

m 1 0) 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 ; 20

【 0 0 7 0 】

n 1) 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 ;

n 2) 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 ;

n 3) 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 ;

n 4) 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 ; 30

n 5) 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 ;

【 0 0 7 1 】

n 6) 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 ;

n 7) 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 ;

n 8) 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 ;

n 9) 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

n 1 0) 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 ;

【 0 0 7 2 】

o 1) 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 ;

o 2) 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 ;

o 3) 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 ; 50

o 4) 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 ;

o 5) 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 ;

【 0 0 7 3 】

o 6) 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 ;

o 7) 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 ;

o 8) 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 ; 10

o 9) 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 ;

o 10) 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 ;

【 0 0 7 4 】

p 1) 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 ;

p 2) 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 ; 20

p 3) 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 ;

p 4) 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 ;

p 5) 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 ;

【 0 0 7 5 】

p 6) 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 ;

p 7) 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 ; 30

p 8) 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 ;

p 9) 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 ;

p 10) 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 ;

【 0 0 7 6 】

q 1) 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 ; 40

q 2) 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 ;

q 3) 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 ;

q 4) 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 ;

q 5) 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 ;

【 0 0 7 7 】

q 6) 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 50

- 3 - カルボン酸 ;

q 7) 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 ;

q 8) 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 ;

q 9) 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 ;

q 10) 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 ;

【 0 0 7 8 】

r 1) 5 , 5 - ジメチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチル - スルホニル - 2 (5 H) - フラノン ;

r 2) 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 ;

r 3) 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 ;

r 4) 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 ;

r 5) 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 ;

【 0 0 7 9 】

r 6) 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 ;

r 7) 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 ;

r 8) 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 ;

r 9) 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 ;

r 10) 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 ;

【 0 0 8 0 】

s 1) [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 ;

s 2) 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 ; または

s 3) 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 ;

あるいはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグが挙げられる。

【 0 0 8 1 】

本発明のさらに好ましい実施態様では、シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、式 I V :

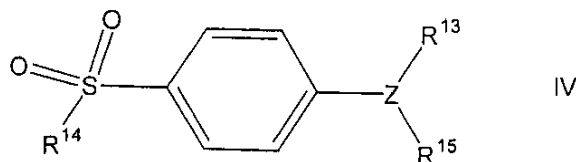
10

20

30

40

【化 6】



(式中、Zは、部分的不飽和または不飽和ヘテロシクリルおよび部分的不飽和または不飽和炭素環式環から成る群から選択され；

【0082】

R¹³は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから選択され、この場合、R¹³は、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、アルコキシおよびアルキルチオから選択される1つまたはそれ以上のラジカルにより置換可能位置で任意に置換され；

【0083】

R¹⁴は、メチルまたはアミノから成る群から選択され；そして

R¹⁵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から選択されるラジカルから成る群から選択される)

の一般的構造により表されるクラスの三環式COX - 2阻害剤またはそのプロドラッグから選択され得る。

【0084】

本発明の好ましい実施態様では、前記の式IVにより表されるCOX - 2阻害剤は、表2に示された化合物の群から選択され、その例としては、セレコキシブ(B - 18)、バルデコキシブ(B - 19)、デラコキシブ(B - 20)、ロフェコキシブ(B - 21)、エトリコキシブ(MK - 663 ; B - 22)、JTE - 522 (B - 23)またはそのプロドラッグが挙げられる。

【0085】

前記で考察されたCOX - 2阻害剤の選択例についての付加的情報は、以下のように見出され得る：セレコキシブ(CAS RN 169590-42-5, C-2779, SC-58653および米国特許第5,

10

20

30

40

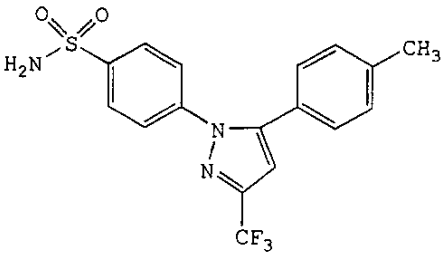
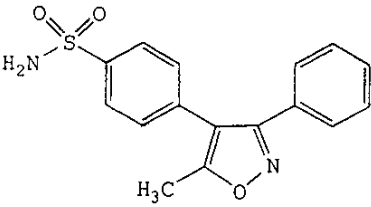
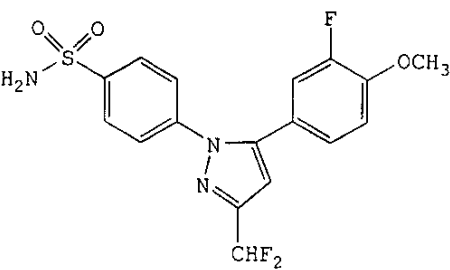
50

466,823号) ; デラコキシブ (CAS RN 169590-41-4) ; ロフェコキシブ (CAS RN 162011-90-7) ; 化合物 B - 24 (米国特許第5,840,924号) ; 化合物 B - 26 (WO 00/25779) ; および エトリコキシブ (CAS RN 202409-33-4, MK-663, SC-86218およびWO 98/03484) 。

【 0 0 8 6 】

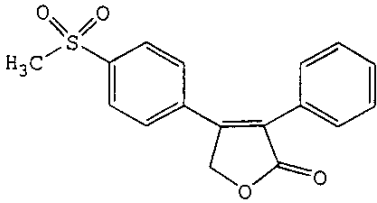
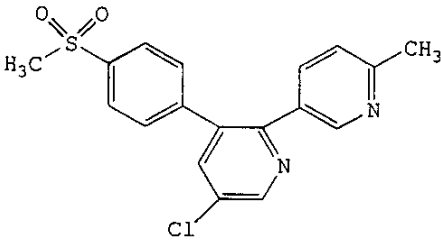
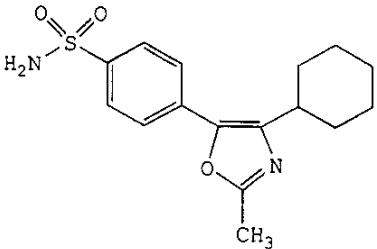
【 表 6 】

表 2. 実施態様としての三環式COX-2阻害剤の実施例

化合物番号	構造式	10
B-18		20
B-19		30
B-20		40

【 0 0 8 7 】

【表 7】

化合物番号	構造式
B-21	
B-22	
B-23	

10

20

30

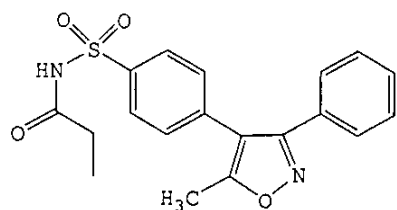
【 0 0 8 8 】

本発明のさらに好ましい実施態様では、COX-2阻害剤は、セレコキシブ、ロフェコキシブおよびエトリコキシブから成る群から選択される。本発明の好ましい実施態様では、三環式COX-2阻害剤バルデコキシブB-19（米国特許第5,633,272号）の治療的有効プロドラッグであるB-24で示される構造を有するパレコキシブ（米国特許第5,932,598号）は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤の供給源として有益に用いられ得る。パレコキシブの好ましい形態は、ナトリウムパレコキシブである。

40

【 0 0 8 9 】

【化 7】



B-24

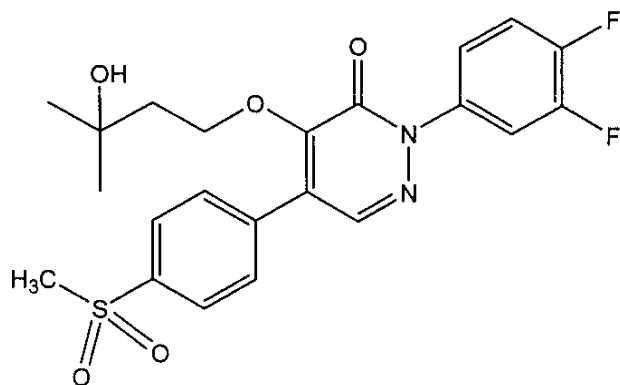
10

【 0 0 9 0 】

本発明の別の好ましい実施態様では、国際公告WO 00/24719に以前に記載された式 B - 2 5 を有する化合物 A B T - 9 6 3 が、有益に用いられ得る別の三環式 C O X - 2 阻害剤である。

【 0 0 9 1 】

【化 8】



20

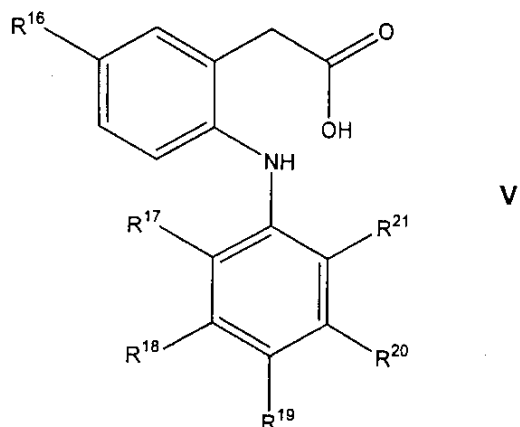
B-25

30

【 0 0 9 2 】

本発明のさらに好ましい実施態様では、シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、式 V の一般構造により表されるフェニル酢酸誘導体 C O X - 2 阻害剤のクラスから選択され得る：

【化 9】



10

【 0 0 9 3 】

(式中、 R^{16} は、メチルまたはエチルであり；

R^{17} は、クロロまたはフルオロであり；

R^{18} は、水素またはフルオロであり；

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

【 0 0 9 4 】

R^{20} は、水素またはフルオロであり；そして

R^{21} は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはメチルであるが、但し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、 R^{16} がエチルであり、そして R^{19} がHである場合、全てがフルオロであるということはない)。

【 0 0 9 5 】

WO 99/11605に記載されている特に好ましいフェニル酢酸誘導体COX-2阻害剤は、COX 189 (CAS RN 346670-74-4) の名称を有し、そして式V：

30

(式中、 R^{16} はエチルであり；

R^{17} および R^{19} はクロロであり；

R^{18} および R^{20} は水素であり；そして

R^{21} はメチルである)

で示される構造を有する化合物である。

【 0 0 9 6 】

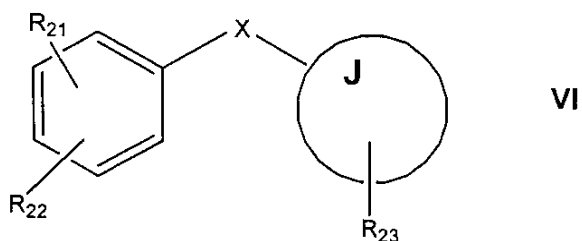
本発明のCOX-2阻害剤として役立ち得る式Vで示されるものと同様の構造を有する化合物は、米国特許第6,310,099号および第6,291,523号に記載されている。

【 0 0 9 7 】

本発明に用いられ得るその他の好ましいCOX-2阻害剤は、式VI (式中、J基は炭素環または複素環である) で示される一般構造を有する。特に好ましい実施態様は以下の構造を有する：

40

【化 10】



10

【0098】

(式中、XはOであり；Jは1 - フェニルであり；R₂₁は2 - NHSO₂CH₃であり；R₂₂は4 - NO₂であり；そしてR₂₃基は存在せず（ニメスリドnimesulide）；ならびに

XはOであり；Jは1 - オキソ - インデン - 5 - イルであり；R₂₁は2 - Fであり；R₂₂は4 - Fであり；そしてR₂₃は6 - NHSO₂CH₃であり（フロスリドflosulide）；ならびに

【0099】

XはOであり；Jはシクロヘキシルであり；R₂₁は2 - NHSO₂CH₃であり；R₂₂は5 - NO₂であり；そしてR₂₃基は存在せず（NS-398）；ならびに

XはSであり；Jは1 - オキソ - インデン - 5 - イルであり；R₂₁は2 - Fであり；R₂₂は4 - Fであり；そしてR₂₃基は5 - NHSO₂CH₃・Na⁺であり（L-745337）；ならびに

XはSであり；Jはチオフェン - 2 - イルであり；R₂₁は4 - Fであり；R₂₂は存在せず；そしてR₂₃基は5 - NHSO₂CH₃であり（RWJ-63556）；ならびに

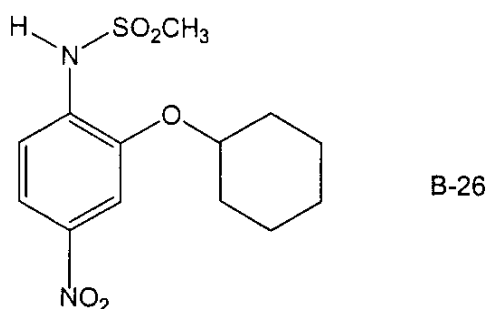
XはOであり；Jは2 - オキソ - 5（R） - メチル - 5 - （2，2，2 - トリフルオロエチル）フラン - （5H） - 3 - イルであり；R₂₁は3 - Fであり；R₂₂は4 - Fであり；そしてR₂₃基は4 - （p - SO₂CH₃）C₆H₄である（L-784512）。

【0100】

式B - 26で示されるような構造を有するN - （2 - シクロヘキシルオキシニトロフェニル）メタンサルホンアミド（NS-398，CAS RN 123653-11-2）の適用に関するさらなる情報は、例えばYoshimi, N. et al., in Japanese J. Cancer Res., 90(4): 406-412 (1999)；Falgueyret, J.-P. et al., in Science Spectra (<http://www.gbhap.com/Science Spectra/20-1-article.htm> (06/06/2001)で入手可能) およびIwata, K. et al., in Jpn. J. Pharmacol., 75(2): 191-194 (1997)により記載されている。

【0101】

【化 11】



40

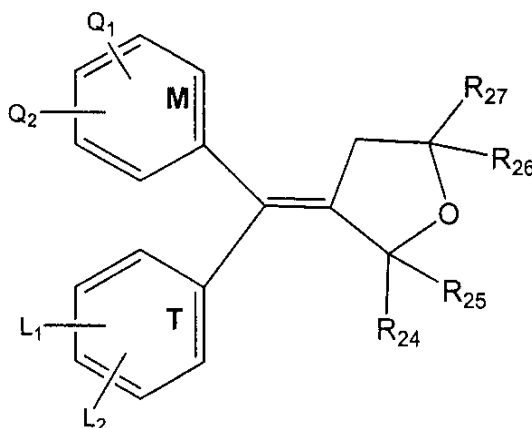
50

炎症のイヌモデルにおけるCOX-2阻害剤RWJ 63556の抗炎症活性の評価は、Kirchner et al.によりJ Pharmacol Exp Ther 282, 1094-1101 (1997)に記載されている。

【0102】

本発明のCOX-2阻害剤として役立つその他の物質としては、米国特許第6,180,651号に記載されているジアリールメチリデンフラン誘導体が挙げられる。このようなジアリールメチリデンフラン誘導体は、式VIIで以下に示された一般式を有する：

【化12】



VII

【0103】

(式中、環TおよびMは別々に：

フェニル基、

ナフチル基、

5～6員を含み、そして1～4個の異種原子を保有する複素環から得られる基、または

3～7個の炭素原子を有する飽和炭化水素環から得られる基であり、

【0104】

置換基 Q_1 、 Q_2 、 L_1 または L_2 のうちの少なくとも1つが：

$S(O)_n$ R基(ここで、 n は0、1または2の整数であり、そしてRは1～6個の炭素原子を有する低級アルキル基であるか、または1～6個の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である)、または

- SO_2NH_2 基

であって、パラ位置に置かれ、

【0105】

その他は、別々に：

水素原子、

ハロゲン原子、

1～6個の炭素原子を有する低級アルキル基、

トリフルオロメチル基、または

1～6個の炭素原子を有する低級O-アルキル基、

であるか、あるいは

【0106】

Q_1 、 Q_2 または L_1 および L_2 がメチレンジオキシ基であり、そして

R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} および R_{27} は別々に：

水素原子、

ハロゲン原子、
1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級アルキル基、
1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級ハロアルキル基、または
フェニル、ナフチル、チエニル、フリルおよびピリジルから成る群から選択される芳香族基

であるか、あるいは

R_{24} 、 R_{25} または R_{26} 、 R_{27} は酸素原子であり、あるいは

R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} および R_{27} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、3 ~ 7 個の炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成する)

あるいはその異性体またはプロドラッグ。

10

【0107】

化合物のこのファミリーに含まれる、そして本発明における COX - 2 阻害剤として役立つ特定の物質としては、N - (2 - シクロヘキシルオキシニトロフェニルおよび)メタンスルホンアミドおよび (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が挙げられる。

【0108】

本発明において有用である COX - 2 阻害剤としては、ダルブフェロン (Pfizer)、CS - 502 (Sankyo)、LAS34475 (Almirall Profesfarma)、LAS34555 (Almirall Profesfarma)、S - 33516 (Servier、Current Drugs Headline News, at <http://www.current-drugs.com/NEWS/Inflam1.htm>, 10/04/2001参照)、BMS - 347070 (Bristol Myers Squibb(米国特許第6,180,651号))、MK - 966 (Merck)、L - 783003 (Merck)、T - 614 (Toyama)、D - 1367 (Chiroscience)、L - 748371 (Merck)、CT3 (Atlantic Pharmaceutical)、CGP - 28238 (Novartis)、BF - 389 (Biofor/Scherer)、GR - 253035 (Glaxo Wellcome)、6 - ジオキソ - 9H - プリン - 8 - イル - 桂皮酸 (Glaxo Wellcome) および S - 2474 (Shionogi) が挙げられる。

20

【0109】

本発明において有用である COX - 2 阻害剤としては、米国特許第6,310,079号、第6,306,890号および第6,303,628号(二環式カルボニルインドール);米国特許第6,300,363号(インドール化合物);米国特許第6,297,282号および第6,004,948号(ベンゾスルホンアミドの置換化誘導体);米国特許第6,239,173号、第6,169,188号、第6,133,292号、第6,020,343号、第6,071,954号、第5,981,576号((メチルスルホニル)フェニルフラノン);米国特許第6,083,969号(ジアリールシクロアルカノおよびシクロアルケノピラゾール);米国特許第6,222,048号(ジアリール - 2 - (5H) - フラノン);米国特許第6,077,869号(アリールフェニルヒドラジン);米国特許第6,071,936号および第6,001,843号(置換化ピリジン);米国特許第6,307,047号(ピリダジノン化合物);米国特許第6,140,515号(3 - アリール - 4 - アリールオキシフラン - 5 - オン);米国特許第6,204,387号および第6,127,545号(ジアリールピリジン);米国特許第6,057,319号(3, 4 - ジアリール - 2 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジヒドロフラン);米国特許第6,046,236号(炭素環式スルホンアミド);ならびに米国特許第6,002,014号および第5,945,539号(オキサゾール誘導体)に記載された化合物が挙げられる。

30

40

【0110】

本発明により用いるための好ましい COX - 2 阻害剤としては、セレコキシブ(セブレックス(商標))、ロフェコキシブ(ピオックス(商標))、メロキシカム、ピロキシカム、デラコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、クロメン誘導体、クロマン誘導体、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、COX189、ABT963、JTE - 522、その製薬上許容可能な塩、プロドラッグまたは混合物が挙げられる。さらに好ましい COX - 2 阻害剤は、セレコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブおよびロフェコキシブである。

【0111】

好ましい実施態様によれば、セレコキシブ(セブレックス(商標))またはその製薬

50

上許容可能な塩が用いられる。製薬上許容可能な塩という用語は、本発明の対応する化合物から当業者に既知の方法により調製され得る塩、例えば慣用的金属イオン塩および有機塩を含む。

【 0 1 1 2 】

セレコキシブは、50～1600 mg / 日、好ましくは200～600 mg / 日、最も好ましくは400 mg / 日の用量で投与され得る。投与は、1日1回または数回、好ましくは2回実行され得る。セレコキシブの量は、患者の年齢、体重および / または考え得るその他の疾患によって適合され得る。好ましくはセレコキシブは、経口投与のために錠剤(セレプレックス(商標))の形態で用いられる。

C O X - 2 阻害剤の観察された作用に関する説明としてある種の理論を確立することを意図せずに、以下の作用メカニズムが考慮に入れられる。

【 0 1 1 3 】

C O X - 2 の活性化が炎症過程を媒介し、そしてC O X - 2 が脳組織中で発現されるということは疑う余地がない。C O X - 2 は、サイトカイン、例えばI L - 2、I L - 6 およびI L - 1 0 により活性化され得るし、そしてサイトカイン活性化C O X - 2 発現は、さらなる炎症過程を媒介する。I L - 2 および可溶性I L - 2 受容体(Licino J, Seibyl, JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH: Elevated levels of Interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenics. Am J Psychiatry 1993; 150: 1408-1410) (McAllister CG, van Kemmen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, Yao J, Peters JL: Increases in CSF levels of Interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. Am J Psychiatry 1995; 152: 1291-1297)、I L - 6 系の機能性部分としての可溶性I L - 6 受容体(Muller N, Dobmeier P, Empel M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M: Soluble IL-6 Receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. Eur Psychiatry 1997; 12: 294-299)、ならびにI L - 1 0 (Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME: Relationship between immune and behavioral measures in schizophrenia. In: G. Wieselmann (ed.) Current Update in Psychoimmunology, Springer Verlag 1997; Wien, NY, p. 51-55) は、精神分裂病患者の脳脊髄液中で増大される - C N S 中のサイトカインの増大はC O X - 2 発現増大を伴い得る - ということが報告された。精神分裂病の治療におけるC O X - 2 阻害剤、例えばセレコキシブの有効性は、セレコキシブがサイトカイン誘導性C N S C O X - 2 活性化を下向き調節する、という知見を基礎にし得る。

【 0 1 1 4 】

さらにC O X - 2 阻害剤は、接着分子の発現を調節すると思われる(Schwarz MJ, Ackenheil M, Riedel M, Muller N: Blood-CSF-Barrier impairment as indicator for an immune process in schizophrenia. Neurosci Letters 1998; 253: 201-203)。接着分子調節は精神分裂病において損傷され、末梢およびC N S 免疫系間の連絡の平衡不全および欠如をもたらすため、精神分裂病の治療におけるC O X - 2 阻害剤、例えばセレコキシブの作用は、特に陰性症候に関して、接着分子I C A M - 1 およびV C A M - 1 にも関連し得る(Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Muller N: Levels of soluble adhesion molecules in schizophrenia: Relation to psychopathology. In: N. Muller (Hrsg) Psychiatry, Psychoneuroimmunology, and Viruses. Springer Verlag Wien, 1999, NY, pp. 121-130; Muller N, Ackenheil M: Immunoglobulin and albumin contents of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: The relationship to negative symptomatology. Schizophrenia Res 1995; 14: 223-228)。

【 0 1 1 5 】

本発明のさらなる実施態様によれば、C O X - 2 阻害剤は、精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害の治療のための薬剤の製造のために、神経弛緩薬または抗うつ薬と組合せて用いられる。組合せは、1つまたはそれ以上のC O X - 2 阻害剤と1つまたはそれ以上の神経弛緩薬または抗うつ薬との混合物も包含する。特にC O X - 2 阻害剤と神経弛緩薬との組合せが精神分裂病の治療に有用であるが

10

20

30

40

50

、一方、COX-2阻害剤と抗うつ薬との組合せは、抑うつ性障害の治療に適用可能である。

【0116】

古典的および非定型的神経弛緩薬はともに、本発明による追加使用のために用いられ、非定型神経弛緩薬が好ましい。

【0117】

本発明において油様である神経弛緩薬の例としては、ブチロフェノン、例えばハロペリドール、ピモジドおよびドロペリドール；フェノチアジン、例えばクロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、ペルフェナジン、フルフェナジン、チフルプロマジン、プロクロルペラジンおよびアセトフェナジン；チオキサンテン、例えばチオチキセンおよびクロルプロチキセン；チエノベンゾジアゼピン；ジベンゾジアゼピン；ベンズイソキサゾール；ジベンゾチアゼピン；イミダゾリジノン；ベンズイソチアゾリル-ピペラジン；ジベンゾキサゼピン、例えばロキサピン；ジヒドロインドロン、例えばモリンドン；アリピプラゾール；ならびに抗精神病活性を有するその誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0118】

本発明に用いるのに好ましい神経弛緩薬の例を、表3に示す。

【表8】

表3：神経弛緩薬

一般名	商品名	投与経路	形態	投薬量範囲 および (中央値) ^a
クサピン	クサリル	経口	錠剤	12.5-900 mg/日 (300-900 mg/日)
ランザピン	ジプレキサ	経口	錠剤	5-25mg/日

【0119】

【表 9】

				(10-25 mg/日)
ジプロラシドン	ゲオドン	経口	カプセル	20-80 mg/1日2回 (80-160 mg/日)
リスぺリドン	リスぺルダール	経口	溶液 錠剤	2-16mg/日 (4-12 mg/日)
クエチアピンフマルート	セロクエル	経口	錠剤	50-900 mg/日 (300-900 mg/日)
セルチントール	セルレクト			(4-24 mg/日)
アミスルプリド				
ハロペリドン	ハルトール	経口	錠剤	1-100mg/日 (1-15 mg/日)
ハロペリドン デカンエート	ハルトール デカンエート	非経口	注射液	
ハロペリドンラクテート	ハルトールインテンソル	経口 非経口	溶液 注射液	
クロルプロマジン	トラジン	直腸 経口 非経口	坐薬 カプセル 溶液 錠剤 注射液	30-800 mg/日 (200-500 mg/日)
フルフェナジン	プロリキシン			0.5-40 mg/日 (1-5mg/日)
フルフェナジンデカンエート	プロリキシンドカンエート	非経口	注射液	(経口用に示さ れた投薬量の約 半量)
フルフェナジン エナンチオマー	プロリキシン	非経口	注射液	(上記と同じ)
塩酸フルフェナジン	プロリキシン	経口 非経口	エリキシル 溶液 錠剤 注射液	
チオチキセン	ナバン	経口	カプセル	6-60mg/日 (8-30 mg/日)

【表 10】

塩酸チキソフェン	チバン	経口	溶液	
		非経口	注射液	
トリフルオロラジン	ステラジン			(2-40 mg/日)
ペルフェナジン	トリラフォン	経口	溶液 錠剤	12-64mg/日 (16-64 mg/日)
		非経口	注射液	
ペルフェナジンおよび 塩酸アミトリプチリン	エトラフォン-トリアヒル	経口	錠剤	
チオリダジン	メラリル	経口	懸濁液 溶液 錠剤	150-800 mg/日 (100-300 mg/日)
メソリダジン				(30-400 mg/日)
モリントン	モバン			50-225 mg/日 (15-150 mg/日)
塩酸モリントン	モバン	経口	溶液	
ロキサピン	ロキシタン			20-250 mg/日 (60-100 mg/日)
塩酸ロキサピン	ロキシタン	経口	溶液	
		非経口	注射液	
コハク酸ロキサピン	ロキシタン	経口	カプセル	
ヒモジト				(1-10 mg/日)
フルペンチキソール				
プロマジン	スパリン			
トリフルプロマジン	ヘスプロリン			
クロルプロキセン	トラクタン			
ドロペリドール	イプシン			
アセトフェナジン	チンタル			
プロクロラジン	コンパジン			
メトトリメジン	ノジタン			
ヒポチアジン	ヒポトリル			
ジブラントン				

【0121】

【表 11】

ドロペリドール				
スクロペンチキソール				

【0122】

選択神経弛緩薬の商品名および供給元の例を以下に示す：クロザピン（クロザリル（商標）の商品名でMylan, Zenith Goldline, UDL, Novartisから入手可能）；オランザピン

(ジブレキサ(商標)の商品名でLillyから入手可能); ジブラシドン(ゲオドン(商標)の商品名でPfizerから入手可能); リスベリドン(リスベルダル(商標)の商品名でJanssenから入手可能); クエチアピンフマラート(セロクエル(商標)の商品名でAstraZenecaから入手可能); ハロペリドール(ハルドール(商標)の商品名でOrtho-McNeilから入手可能); クロルプロマジン(トラジン(商標)の商品名でSmithKline Beechamから入手可能); フルフェナジン(プロリキシン(商標)の商品名でApothecon, Copley, Schering, TevaおよびAmerican Pharmaceutical Partners, Pasadenaから入手可能); チオチキセン(ナバン(商標)の商品名でPfizerから入手可能); トリフルオペラジン(10-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)フェノチアジン二塩酸塩、ステラジン(商標)の商品名でSmithKline Beechamから入手可能); ペルフェナジン(トリラフォン(商標)の商品名でScheringから入手可能); チオリダジン(メラリル(商標)の商品名でNovartis, Roxane, Hi-Tech, Teva and Alpharmaから入手可能); モリンドン(モバン(商標)の商品名でEndoから入手可能); およびロキサピン(ロキシタン(商標)の商品名でWatsonから入手可能)。さらにベンペリドール(グリアニモン(商標))、ペラジン(タキシラン(商標))またはメルペロン(オイネルパン(商標))が用いられ得る。

【0123】

その他の好ましい神経弛緩薬としては、プロマジン(スパリン(商標)の商品名で入手可能)、トリフルプロマジン(ベスプリン(商標)の商品名で入手可能)、クロルプロチキセン(タラクタン(商標)の商品名で入手可能)、ドロペリドール(イナプシン(商標)の商品名で入手可能)、アセトフェナジン(チンダル(商標)の商品名で入手可能)、プロクロルペラジン(コンパジン(商標)の商品名で入手可能)、メトトリメプラジン(ノジナン(商標)の商品名で入手可能)、ピボチアジン(ピボトリル(商標)の商品名で入手可能)、ジブラシドンおよびホペリドンが挙げられる。

【0124】

好ましい神経弛緩薬としては、リスベリドンおよびアリピプラゾールが挙げられる(Bristol Myers Squibb Companyから。例えばStahl SM; Dopamine-system stabilizers, aripiprazole and the next generation of antipsychotics, part I, "goldilocks"-actions at dopamine receptors; J. Clin. Psychiatry 2001, 62, 11: 841-842参照)。

【0125】

本発明の範囲内の最も好ましい神経弛緩薬はリスベリドン(リスベルダル(商標))であって、その製造および薬理学的活性はEP 0 196 132に記載されている。リスベリドンは、神経伝達物質、特にドーパミンに対するアンタゴニストとして作用し、精神病の治療のために用いられる。

【0126】

本発明の範囲内では、神経弛緩薬リスベリドンは、2~6 mg/日、好ましくは4~5 mg/日の用量で投与され得る。セレコキシブに関する用量は、50~1600 mg、好ましくは200~600、さらに好ましくは400 mgの範囲である。好ましくは投与は1日2回(朝と夕方)行なう。

【0127】

本発明による追加使用のために、種々の種類の抗うつ薬が用いられ得る。本発明において有用である抗うつ薬の例としては、アミトリプチン(5-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン)、酸化アミトリプチン、デシプラミン(10, 11-ジヒドロ-5-(3-メチルアミノプロピル)-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン)、ジベンゼピン(10-(2-ジメチルアミノエチル)-5, 11-ジヒドロ-5-メチル-11H-ジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン-11-オン)、ドスレピン(3-(6H-ジベンゾ[b, e]チエピン-11-イルデン)-N, N-ジメチルプロピルアミン)、ドキシセピン(3-(6H-ジベンズ[b, e]オキシセピン-11-イルデン)-ジメチルプロピルアミン)、クロロイミプラミン、イミプラミン(5-(3-ジメチルアミノプロピル)-5, 11-ジヒドロ-5H

10

20

30

40

50

- ジベンズ [b , f] アゼピン)、ノルトリブチリン (3 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテン - 5 - イリデン) - N - メチル - 1 - プロパンアミン)、ミアンセリン (1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 4 b - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - ジベンゾ [c , f] ピラジノ [1 , 2 -] アゼピン)、
【 0 1 2 8 】

マプロチリン (N - メチル - 9 , 1 0 - エタノアントラセン - 9 (1 0 H) - プロパンアミン)、トリミプラミン (5 - [3 - ジメチルアミノ - 2 - メチルプロピル] - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [b , f] アゼピン) またはピロキサジン ((R S) - 2 - (2 - エトキシフェノキシメチル) - モルホリン) ; 最新抗うつ薬、例えばトラゾドン (2 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - プロピル } - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 -] ピリジン - 3 (2 H) - オン)、ネファゾドン (2 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - プロピル } - 5 - エチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 4 - (2 - フェノキシエチル) - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン)、ミルタザピン ((±) - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 4 b - ヘキサヒドロ - 2 - メチルピラジノ [2 , 1 -] ピリド [2 , 3 - c] [2] ベンズアゼピン)、ベンラファキシン ((±) - 1 - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - エチル) シクロヘキサノール) またはレボキセチン ((±) - (2 R S) - 2 - [(S R) - (2 - エトキシフェノキシ) ベンジル] モルホリン) ;
【 0 1 2 9 】

モノアミノオキシダーゼの阻害剤、例えばトランシルシプロミン (トランス - 2 - フェニルシクロプロピルアミン)、プロファロミンまたはモクロベミド (4 - クロロ - N - (2 - モルホリノエチル) - ベンズアミド) ; セロトニン取込みの選択的阻害剤、例えばシタロプラム、パロキセチン、フルオキセチン ((R S) - N - メチル - 3 - フェニル - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピルアミン、プロザック (商標) の商品名で入手可能)、フルボキサミン ((E) - 5 - メチルオキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - パレロフェノン - O - (2 - アミノエチル) オキシメ) またはセルトラリン ((1 S - シス) - (+) - 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - N - メチル - 1 - ナフタリンアミン) ; ならびに植物性抗うつ薬、例えばヒペリクム (St. John 草) が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 3 0 】

本発明は、精神医学的障害、例えば精神分裂病、妄想障害、情動障害、自閉症またはチック障害の治療に用いるのに適した新規のキットであって、同時、分離または逐次投与のための神経弛緩薬または抗うつ薬を含む一次投薬形態ならびに COX - 2 阻害剤またはそのプロドラッグを含む二次投薬形態を包含するキットにも向けられる。

【 0 1 3 1 】

好ましい実施態様によれば、神経弛緩薬または抗うつ薬を含む一次投薬形態ならびに COX - 2 阻害剤を含む二次投薬形態は、同時に投与される。

【 0 1 3 2 】

対象製剤キットは、経腸的 (経口的) にまたは非経口的に投与され得る。非経口投与は、皮下、筋内、皮内、乳房内、静脈内および当業界で既知のその他の投与方法を包含する。経腸投与は、溶液、錠剤、持放性カプセル、腸溶性カプセルおよびシロップを包含する。好ましくは、COX - 2 阻害剤および神経弛緩薬または抗うつ薬を含む製剤キットの投与は、錠剤の形態で経腸的 (経口的) に行なう。

【 0 1 3 3 】

COX - 2 阻害剤を、単独で、あるいは神経弛緩薬または抗うつ薬と組合せて用いる精神医学的障害の治療は、さらなる薬剤療法のほかに行ない得る。したがって動揺、不安または睡眠障害の治療のために、トランクライザーが用いられ得る。好ましくは、ベンゾジアゼピンのクラスに属するロラゼパムが用いられる。

【 0 1 3 4 】

以下において、患者試験を参照しながら本発明をさらに詳細に考察する。本明細書中の

特許請求の範囲内のその他の実施態様は、本明細書中に開示したような本発明の明細事項または実施の考察から、当業者に明らかになる。患者試験の結果は、以下でさらに詳細に考察する添付の図面にグラフで表わされている。

試験は、精神分裂病患者における、セレコキシブおよびリスペリドンによる組合せ療法対リスペリドンおよびプラセボによる単一療法の単一センター二重盲検プラセボ対照無作為化平行群評価として実施された。試験は、DSM-IV (American Psychiatric Association (1994), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1st Edition, American Psychiatric Press, Washington DC) による精神分裂病の診断のための判定基準を満たす患者50名を含み、そのうち25名はリスペリドン - プラセボ群に、そして25名はリスペリドン - セレコキシブ群に属した。年齢、性別、継続期間あるいは疾患または精神病理の重症度、リスペリドン用量またはリスペリドン - 血漿レベルに関して2つの患者群間に有意差は存在しなかった。

10

【0135】

患者には、2~6 mg/日のリスペリドン (リスベルダル (商標)) を、そして属する群によって400 mg/日のセレコキシブ (2 x 200 mgのセレブレックス (商標)、朝夕) またはプラセボを、初期抗精神病薬投薬の短い洗流し期間後、5週間に亘って投与した。洗流し期間中、必要な場合には、ベンゾジアゼピン製剤 (主にロラゼパム) を処方した。動揺、不安または睡眠問題を有する患者にも、試験中にロラゼパムを投薬した。

【0136】

陽性および陰性症候群スケール (PANSS) (Kay et al., Schizophr. Bull. 1987, 13: 261-276) を用いて、患者の精神生理を査定した。

20

EPSスケール (Simpson and Angus, Acta Psychiat. Scand. 1970 (Suppl.), 212) により、錐体外路副作用を査定した。ピペリジンの使用は、抗精神病薬投薬の副作用に関する考え得る指標としてモニタリングした。

【0137】

2群間の治療的有効性における考え得る差異がリスペリドン療法中の非コンプライアンスによるものであるか、あるいはリスペリドン代謝の差異によるものであり得る可能性を排除するために、リスペリドンまたは9-OH-リスペリドンの血漿レベルを試験中にモニタリングした。

【0138】

30

「先に実行された最終的観察」 (LOCF) の判定基準により、統計処理を実施した。即ち試験終了前に脱落した患者の最終PANSSスコアを、その後の全ての観察日の前に実行した。主な効率パラメーター、2つの処置群間のPANSSの平均変化の比較のために、個々の試料に関するt検定を用いた。セレコキシブ - リスペリドン群のより良好な結果の根本的仮説に関して、片側t検定で $p < 0.05$ の有意を算定し、試料サイズ (統計力) の概算のための、ならびに群の比較のための基礎として用いた。他の全ての比較に関しては、両側t検定を用いた。

【0139】

試験開始時に、リスペリドン - セレコキシブ群 (平均年齢 35.9 ± 12.8 歳) において、PANSS総スコアは 71.8 ± 17.1 であり、PANSS全体スコアは 34.0 ± 8.5 であり、PANSS陽性スコアは 19.0 ± 5.9 であり、そしてPANSS陰性スコアは 18.7 ± 6.3 であった。リスペリドン - プラセボ群 (平均年齢 35.5 ± 13.6 歳) では、PANSS総スコアは 75.4 ± 12.9 であり、PANSS全体スコアは 37.2 ± 7.1 であり、PANSS陽性スコアは 17.2 ± 4.6 であり、そしてPANSS陰性スコアは 21.1 ± 5.5 であった。したがってPANSS総スコアまたはサブスケールのいずれかにおける有意差は認められなかった。

40

【0140】

5週間の治療中、PANSS総スコアおよびサブスケールの有意の改善が、精神分裂病患者の両群において観察される。PANSS総スコアの結果を図1に、PANSS陰性スコアの結果を図2に、PANSS全体スコアの結果を図3に、そしてPANSS陽性スコアの結果を表4に示す。

50

【 0 1 4 1 】

【 表 1 2 】

表 4
PANSS陽性スコアの比較

時間	セロキシブ および リスペリドン	プラセボ および リスペリドン	t ¹	p ²
0週目	19.0±5.9	17.2±4.6	1.22	n. s. ³
1週目	16.7±5.5	16.2±4.6	0.36	n. s.
2週目	14.4±5.0	15±4.5	0.42	n. s.
3週目	14.0±4.7	14.5±4.6	0.36	n. s.
4週目	12.8±4.4	14.2±4.4	1.16	n. s.
5週目	13.4±5.6	13.3±4.4	0.11	n. s.

¹ t は統計学的無作為試料分布を表わす² p は統計学的力（確率）を表わす³ n. s. は統計学的有意でないことを意味する

10

【 0 1 4 2 】

セロキシブ - リスペリドン群では、ベースラインと5週目との間の両側 t 検定により、以下の値を得た：PANSS 総スコア $p < 0.0001$ 、PANSS 全体スコア $p < 0.0001$ 、PANSS 陽性スコア $p < 0.0001$ 、PANSS 陰性スコア $p < 0.001$ 。プラセボ - リスペリドン群では、ベースラインと5週目との間の t 検定により、以下の値を得た：PANSS 総スコア $p < 0.002$ 、PANSS 全体スコア $p < 0.003$ 、PANSS 陽性スコア $p < 0.002$ 、PANSS 陰性スコア $p < 0.02$ 。

20

【 0 1 4 3 】

リスペリドン単一療法と比較した場合の、セロキシブ - リスペリドンを用いた組合せ療法の改善された有効性は、2、3、4および5週間の処置後の有意に低いPANSS 全体スコアにより明らかに示される（図 3）。総および陰性スコアに関しては、セロキシブ - リスペリドン群において、2、3および4週後に有意に低いスコアを記録した（図 1 および 2）。

30

リスペリドンの平均1日用量を表 5 に示す。2つの処置群間に統計学的有意差は見出されなかった。

【 0 1 4 4 】

【 表 1 3 】

表 5
平均リスペリドン用量mg/日

時間	セロキシブ および リスペリドン	プラセボ および リスペリドン	差
1週目	4.1±0.6	4.0±0.8	n. s.
2週目	4.5±0.6	4.4±1.1	n. s.
3週目	4.8±0.8	4.9±1.4	n. s.
4週目	5.0±1.0	4.9±1.4	n. s.
5週目	4.9±1.0	5.1±1.5	n. s.

¹ n. s. は統計学的に有意でないことを意味する

40

【 0 1 4 5 】

図 4 に示したリスペリドンまたは代謝物 9 - OH - リスペリドンの血漿レベルにおける

50

差異も、統計学的有意を伴わなかった(本発明の図4は、独国特許出願優先権文書の図4とは、前記の優先権文書における計算の誤りのために異なる)。

【0146】

したがって、2群間の治療的有効性において観察された差異はリスペリドン療法中の不適合性またはリスペリドン代謝における差異のためであるという点は除外され得る。組合せ療法の治療的利点は、COX-2阻害剤セレコキシブに起因するに違いない。

錐体外路副作用に関しては、統計学的有意差は、EPSスケールでは見いだされなかった。ピペリジンの使用を図5に示すが、これは典型的の週用量として算定した。その値は、セレコキシブ・リスペリドン群においてはより低く、2週目で統計学的有意に達した($p < 0.02$)。

10

【0147】

プラセボ群からの良好なセレコキシブ応答者を識別するPANSSスケールの項目の詳細な分析は、セレコキシブの治療効果が「接触欠如」(陰性サブスケールの項目3)、「情動性孤立」(陰性サブスケールの項目2)、「受動性性的倒錯性孤立」(陰性サブスケールの項目4)、「社会的引きこもり」(一般的精神病理学サブスケールの項目16)、「抑うつ」(一般的精神病理学サブスケールの項目6)および「運動遅滞」(一般的精神病理学サブスケールの項目6)という項目に関して特に見出される、ということを明示した。さらに因子分析は、特に「動揺」というラベル下に含まれ得る項目はセレコキシブに対する良好な治療応答を示すが、しかしプラセボに対してはそれを示さない、ということを示した。それらの項目は全て、抑うつ状態において典型的に見出される精神病理学的症候を反映する。したがってこの詳細な分析は、抑うつ状態における治療的効率を指摘する。

20

【0148】

さらに「受動性性的倒錯性孤立」、「運動遅滞」、「社会的引きこもり」または「接触の欠如」(しばしば抑うつ状態の場合より重度に表現される)は、小児期自閉症の核心症候でもある。

【0149】

したがって本発明によるセレコキシブおよびリスペリドンの組合せは、精神分裂病の治療における有効性に関して、単一製剤リスペリドンと比較して改善された結果を示す。さらに、最近始まった障害を有する患者において追加治療の有益な作用が迅速に起こること、そしてセレコキシブ療法が抑うつ状態の治療に有用であるということが観察された。

30

【図面の簡単な説明】

【0150】

【図1】図1は、治療中のPANSSスコアとリスペリドン・セレコキシブまたはリスペリドン・プラセボとの比較を示す。

【図2】図2は、治療中のPANSS陰性スコアとリスペリドン・セレコキシブまたはリスペリドン・プラセボとの比較を示す。

【図3】図3は、治療中のPANSS全体スコアとリスペリドン・セレコキシブまたはリスペリドン・プラセボとの比較を示す。

40

【図4】図4は、治療中のリスペリドンおよび9-OH-リスペリドンとリスペリドン・セレコキシブまたはリスペリドン・プラセボとの血漿レベルを示す。

【図5】図5は、治療中のピペリデンおよびベンゾジアゼピンとリスペリドン・セレコキシブまたはリスペリドン・プラセボを示す。

【図 1】

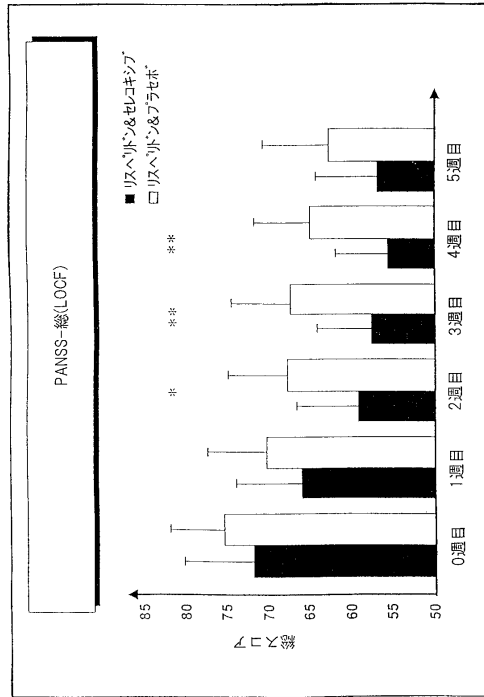


Figure 1: リスペリドンとセレコキシブまたはリスぺリドンとプラセボの治療経過中のPANSS総スコアの比較

【図 2】

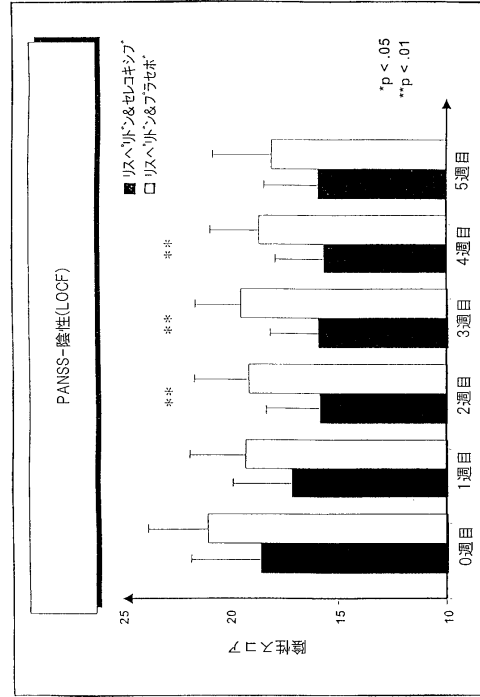


Figure 2: リスペリドンとセレコキシブまたはリスぺリドンとプラセボの治療経過中のPANSS陽性スコアの比較

【図 3】

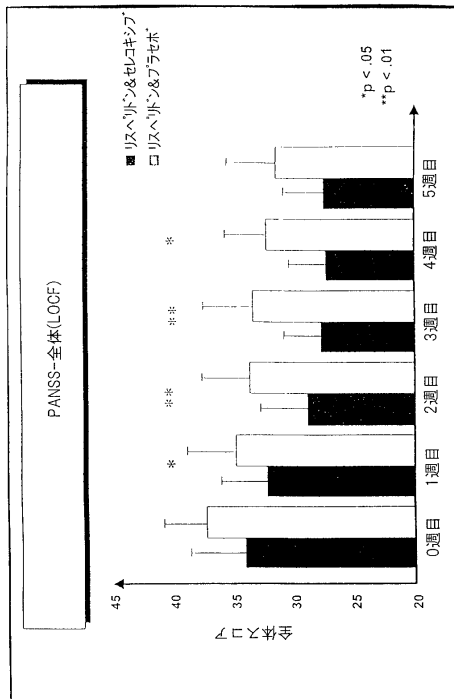


Figure 3: リスペリドンとセレコキシブまたはリスぺリドンとプラセボの治療経過中のPANSS全体スコアの比較

【図 4】

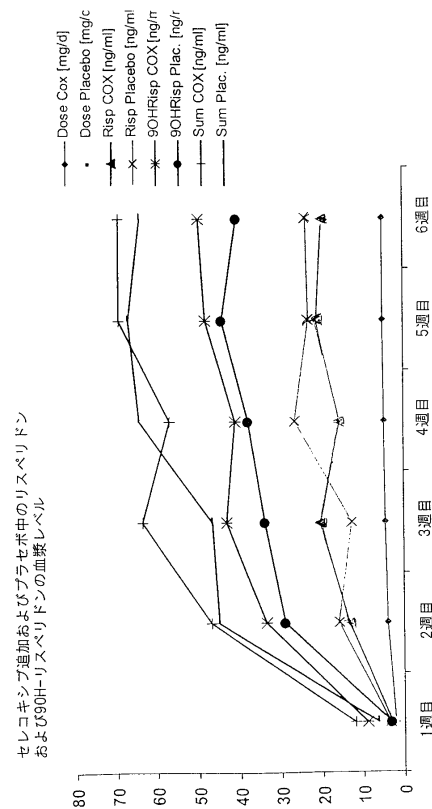


Figure 4: セレコキシブ追加およびプラセボ中のリスぺリドンおよび90H-リスぺリドンの血漿レベル

【図 5】

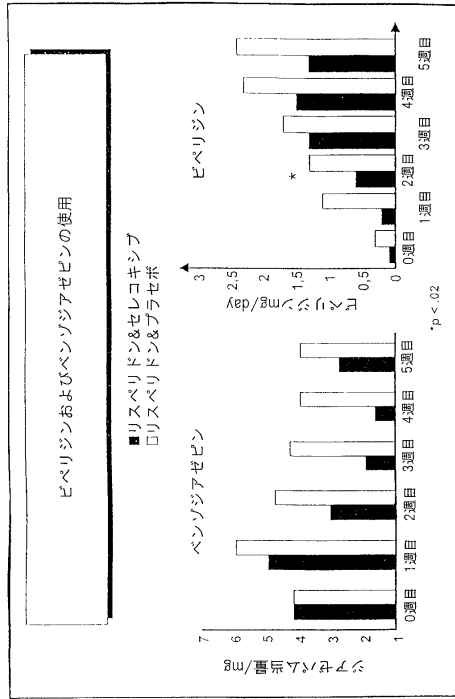


Figure 5. リスペリドン-セロコキシブまたはリスペリドン-プラセボを用いた治療中のピペリジンおよびベンゾジアゼピンの使用

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 45/06	(2006.01)	A 6 1 K 45/06
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18

(72)発明者 ミュラー, ノルベルト
ドイツ連邦共和国, 8 0 6 8 6 ミュンヘン, フロトウシュトラッセ 4

審査官 安川 聡

(56)参考文献 特表2004-537514(JP, A)
国際公開第99/025353(WO, A1)
国際公開第02/089787(WO, A1)
JIANG, H.K. et al, Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports, Clin Rheumatol, 1999, Vol.18, No.4, p.339-345
DAS, I. et al, Increased arachidonic acid induced platelet chemiluminescence indicates cyclooxygenase overactivity in schizophrenic subjects, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1998, Vol.58, No.3, p.165-168
SCHAAD, N.C. et al, Prostanoids and their role in cell-cell interactions in the central nervous system, Neurochem Int, 1991, Vol.18, No.3, p.303-322

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/00-31/80
A61K 45/00-45/08