

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501850

(P2005-501850A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/726	A 6 1 K 31/726	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/415	A 6 1 K 31/415	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/42	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/50	A 6 1 K 31/50	
A 6 1 K 31/501	A 6 1 K 31/501	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 249 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-520758 (P2003-520758)	(71) 出願人	502427323
(86) (22) 出願日	平成14年8月13日 (2002.8.13)		ファルマシア・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月13日 (2004.2.13)		アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/025673		732, チェスターフィールド, チェス
(87) 国際公開番号	W02003/015799		ターフィールド・パークウェイ・ウエスト
(87) 国際公開日	平成15年2月27日 (2003.2.27)		700
(31) 優先権主張番号	60/312, 211	(74) 代理人	100089705
(32) 優先日	平成13年8月14日 (2001.8.14)		弁理士 社本 一夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100076691
(31) 優先権主張番号	10/215, 539		弁理士 増井 忠次
(32) 優先日	平成14年8月9日 (2002.8.9)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬およびコンドロイチン硫酸を含む、疼痛および炎症を治療および予防するための組成物

(57) 【要約】

疼痛、炎症または炎症関連障害の治療または予防を必要とする対象においてそれらを治療、予防または抑制するための方法であって、コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬またはそのプロドラッグで対象を処置することを含む方法を提供する。その際、コンドロイチン硫酸の量およびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグの量は合わせて、疼痛または炎症を抑制する治療または予防に有効な組成物を構成する。所望によりグルコサミンが存在してもよい。コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬および所望によりグルコサミンの組み合わせを含有する組成物ならびに医薬組成物も開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制を必要とする対象においてそれら
を治療、予防または抑制するための方法であって、コンドロイチン硫酸およびシクロオキ
シゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはそのプロドラッグを対象に投与することを含む方法。

【請求項 2】

コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはそのプロドラッ
グと一緒に投与することが、疼痛、炎症または炎症関連障害を治療、予防または抑制す
るための有効な方法を構成する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

コンドロイチン硫酸が、約 16.9 キロダルトン未満の重量平均分子量を有する、請求項
1 に記載の方法。

【請求項 4】

コンドロイチン硫酸が、約 10 キロダルトン未満の重量平均分子量を有する、請求項 3 に
記載の方法。

【請求項 5】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロド
ラッグが、約 $0.2 \mu\text{mol/L}$ 未満のシクロオキシゲナーゼ 2 IC_{50} を有する、
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロド
ラッグが、シクロオキシゲナーゼ 1 阻害よりシクロオキシゲナーゼ 2 阻害に対して少
なくとも約 2 高い選択比を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロド
ラッグが、約 $0.2 \mu\text{mol/L}$ 未満のシクロオキシゲナーゼ 2 IC_{50} を有し、か
つシクロオキシゲナーゼ 1 阻害よりシクロオキシゲナーゼ 2 阻害に対して少なくとも
約 100 高い選択比を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロド
ラッグが、少なくとも約 $1 \mu\text{mol/L}$ のシクロオキシゲナーゼ 1 IC_{50} を有する
、請求項 1 に記載の方法。

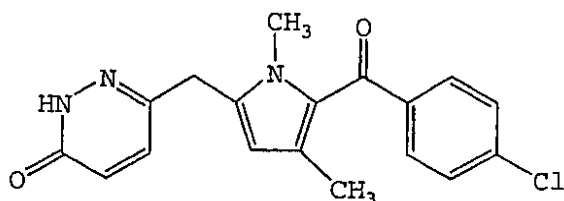
【請求項 9】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはそのプ
ロドラッグが、少なくとも約 $10 \mu\text{mol/L}$ のシクロオキシゲナーゼ 1 IC_{50} を
有する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬が、次式：

【化 1】



を有する 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)-ピリダジノンまたはそのプロドラッグを含む、請求項
1 に記載の方法。

【請求項 11】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬がクロメン類を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

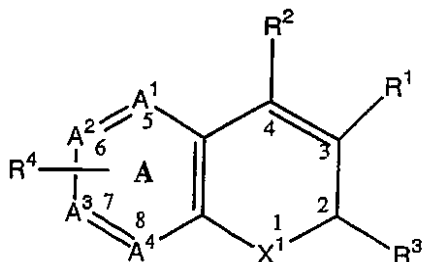
40

50

【請求項 12】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬が、一般式：

【化 2】



10

を有する置換されたベンゾチオピラン、ジヒドロキノリンもしくはジヒドロナフタレン、またはその異性体もしくは医薬的に許容できる塩よりなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法

〔式中：

X^1 は、O、S、 CR^c 、 R^b および NR^a から選択され；

R^a は、ヒドリド、 $C_1 - C_3$ - アルキル、（置換されていてもよいフェニル）- $C_1 - C_3$ - アルキル、アシルおよびカルボキシ- $C_1 - C_6$ - アルキルから選択され；

R^b および R^c はそれぞれ、独立してヒドリド、 $C_1 - C_3$ - アルキル、フェニル- $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - ペルフルオロアルキル、クロロ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ニトロ、シアノおよびシアノ- $C_1 - C_3$ - アルキルから選択され；あるいは CR^b 、 R^c は 3 ～ 6 員シクロアルキル環を形成しており；

20

R^1 は、カルボキシル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニルアミノカルボニルおよび $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニルから選択され；

R^2 は、ヒドリド、フェニル、チエニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルおよび $C_2 - C_6$ - アルケニルから選択され；

R^3 は、 $C_1 - C_3$ - ペルフルオロアルキル、クロロ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ニトロ、シアノおよびシアノ- $C_1 - C_3$ - アルキルから選択され；

R^4 は、独立して下記のものから選択される 1 個以上の基であり：ヒドリド、ハロ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、ハロ- $C_2 - C_6$ - アルキニル、アリール- $C_1 - C_3$ - アルキル、アリール- $C_2 - C_6$ - アルキニル、アリール- $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、メチレンジオキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルフィニル、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、ヘテロアリールオキシ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルオキシ、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルオキシ、アリール- $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルスルホニル、 $C_1 - C_3$ - （ハロアルキル- $C_1 - C_3$ - ヒドロキシアアルキル、 $C_1 - C_6$ - ヒドロキシアアルキル、ヒドロキシイミノ- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、アリールアミノ、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノスルホニル、 $C_1 - C_6$ - 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、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノスルホニル、ヘテロサイクリルスルホニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、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、 $C_1 - C_1$ - アルコキシカルボニル、ホルミル、

30

40

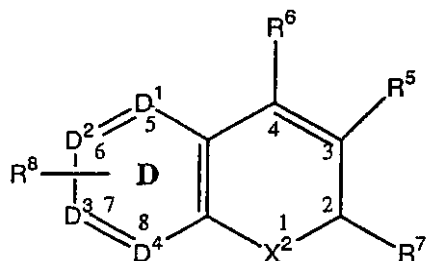
50

$C_1 - C_6$ - ハロアルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル；
 A 環原子 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、独立して炭素および窒素から選択され、ただし
 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 のうち少なくとも 2 個は炭素であり；あるいは
 R^4 は、環 A と一緒にナフチル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、キノキサリニル
 およびジベンゾフリルから選択される基を形成している]。

【請求項 13】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬が、一般式：

【化 3】



10

を有する置換されたベンゾチオピラン、ジヒドロキノリンもしくはジヒドロナフタレン、
 またはその異性体もしくは医薬的に許容できる塩よりなる群から選択される、請求項 11
 に記載の方法

20

[式中：

X^2 は、O、S、 CR^c R^b および NR^a から選択され；

R^a は、ヒドリド、 $C_1 - C_3$ - アルキル、（置換されていてもよいフェニル）- $C_1 - C_3$ - アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、アシル
 およびカルボキシ- $C_1 - C_6$ - アルキルから選択され；

R^b および R^c はそれぞれ、独立してヒドリド、 $C_1 - C_3$ - アルキル、フェニル- $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - ペルフルオロアルキル、クロロ、 $C_1 - C_6$ - アルキル
 チオ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ニトロ、シアノおよびシアノ- $C_1 - C_3$ - アルキルから
 選択され；あるいは CR^c R^b はシクロプロピル環を形成しており；

R^5 は、カルボキシル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニルアミノカル
 ボニルおよび $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニルから選択され；

30

R^6 は、ヒドリド、フェニル、チエニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニルおよび $C_2 - C_6$ - アル
 ケニルから選択され；

R^7 は、 $C_1 - C_3$ - ペルフルオロアルキル、クロロ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ニトロ、シアノおよびシアノ- $C_1 - C_3$ - アルキルから選択され
 ；

R^8 は、独立して下記のものから選択される 1 個以上の基であり：ヒドリド、ハロ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、ハロ- $C_2 - C_6$ - アルキニル、アリール- $C_1 - C_3$ - アルキル、アリール- $C_2 - C_6$ - アルキニル、アリール- $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、メチレンジオキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルフィニル、-O(CF₂)₂O-、
 アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、ヘテロアリールオキシ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルオキシ、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルオキシ、アリール- $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルスルホニル、 $C_1 - C_3$ - （ハロアルキル- $C_1 - C_3$ - ヒドロキシアルキル）、 $C_1 - C_6$ - ヒドロキシアルキル、ヒドロキシイミノ- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、アリールアミノ、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノスルホニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニ

40

50

ル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アリール-C₁-C₆-アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキルアミノスルホニル、ヘテロサイクリルスルホニル、C₁-C₆-アルキルスルホニル、アリール-C₁-C₆-アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アリール-C₁-C₆-アルキルカルボニル、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキルカルボニル、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、C₁-C₆-アルコキシカルボニル、ホルミル、C₁-C₆-ハロアルキルカルボニルおよびC₁-C₆-アルキルカルボニル；

D環原子D¹、D²、D³およびD⁴は、独立して炭素および窒素から選択され、ただしD¹、D²、D³およびD⁴のうち少なくとも2個は炭素であり；あるいは

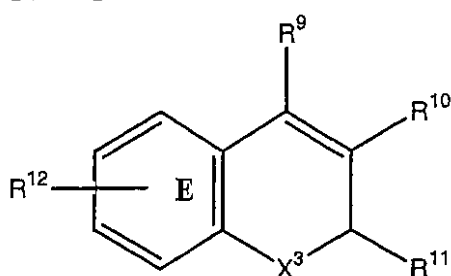
R⁸は、環Dと一緒にナフチル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、キノキサリニルおよびジベンゾフリルから選択される基を形成している]。

10

【請求項14】

シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬が、一般式：

【化4】



20

を有する置換されたベンゾチオピラン、ジヒドロキノリンもしくはジヒドロナフタレン、またはその異性体もしくは医薬的に許容できる塩よりなる群から選択され、かつそのジアステレオマー、鏡像異性体、ラセミ体、互変異性体、塩類、エステル、アミドおよびプロドラッグを含む、請求項11に記載の方法

[式中：

X³は、OまたはSまたはNR^aよりなる群から選択され；

R^aは、アルキルであり；

R⁹は、Hおよびアリールよりなる群から選択され；

R¹⁰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よりなる群から選択され；

R¹¹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よりなる群から選択され、これらはアルキルチオ、ニトロおよびアルキルスルホニルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

R¹²は、下記のものから選択される1個以上の基よりなる群から選択され：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、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、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；あるいは

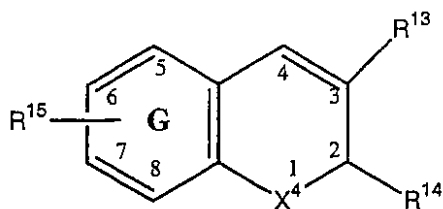
40

R¹²は、環Eと一緒にナフチル基を形成している]。

【請求項15】

シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬が、次式：

【化 5】



を有する化合物、またはその異性体もしくは医薬的に許容できる塩を含む、請求項 1 1 に記載の方法

〔式中：

10

X^4 は、O または S または NR^a から選択され；

R^a は、アルキルであり；

R^{13} 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選択され；

R^{14} 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選択され、これらはアルキルチオ、ニトロおよびアルキルスルホニルから選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；

R^{15} は、下記のものから選択される 1 個以上の基であり：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、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、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；あるいは

20

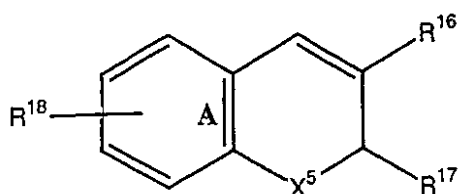
R^{15} は、環 G と一緒にナフチル基を形成している〕。

【請求項 1 6】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬が、次式：

30

【化 6】



を有する化合物、またはその異性体もしくは医薬的に許容できる塩を含む、請求項 1 1 に記載の方法

〔式中：

40

X^5 は、O または S または NR^b よりなる群から選択され；

R^b は、アルキルであり；

R^{16} 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よりなる群から選択され；

R^{17} 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よりなる群から選択され、これらのハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキルおよびアリールはそれぞれ、独立してアルキルチオ、ニトロおよびアルキルスルホニルよりなる群から選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；

R^{18} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり：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

50

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、置換されていても
 よいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、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
 ;あるいは

R^{1 8} は、環 A と一緒にナフチル基を形成している]。

【請求項 17】

10

X⁵ は、酸素および硫黄よりなる群から選択され;

R^{1 6} 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
 ルよりなる群から選択され;

R^{1 7} 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よりなる群から選択さ
 れ;

R^{1 8} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり: 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 員一窒素含有ヘテロシクロスルホニル、6 員一窒素含有ヘ
 テロシクロスルホニル、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいフェニル、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;あるいは

20

R^{1 8} は、環 A と一緒にナフチル基を形成している;

またはその異性体もしくは医薬的に許容できる塩である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

R^{1 6} は、カルボキシルであり;

R^{1 7} は、低級ハロアルキルであり;

R^{1 8} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり: 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 員一窒素含有ヘテロシクロスルホニル、置換されていても
 よいフェニル、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;あるいは

30

R^{1 8} は、環 A と一緒にナフチル基を形成している;

またはその異性体もしくは医薬的に許容できる塩である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

R^{1 6} 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
 ルよりなる群から選択され;

R^{1 7} 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よりな
 る群から選択され;

40

R^{1 8} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり: 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、t-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、t-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

50

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；あるいは

R² は、環 A と一緒にナフチル基を形成している；

またはその異性体もしくは医薬的に許容できる塩である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

R^{1 6} は、カルボキシル、低級アルキル、低級アラキルおよび低級アルコキシカルボニルよりなる群から選択され；

R^{1 7} は、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルよりなる群から選択され；

R^{1 8} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり：ヒドリド、クロロ、フル
10
オロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、t-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；
あるいは

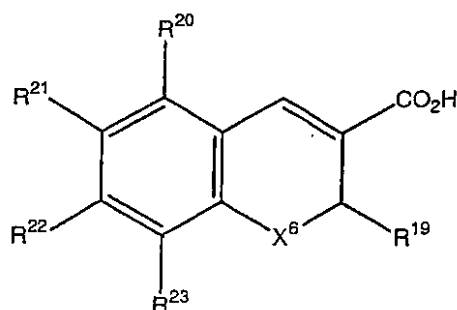
R^{1 8} は、環 A と一緒にナフチル基を形成している；

またはその異性体もしくはプロドラッグである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬が、次式：

【化 7】



を有する化合物、またはその異性体もしくはプロドラッグを含む、請求項 11 に記載の方法

〔式中：

X⁶ は、O および S よりなる群から選択され；

R^{1 9} は、低級ハロアルキルであり；

R^{2 0} は、ヒドリドおよびハロよりなる群から選択され；

R^{2 1} は、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルコキシ、低級
40
アラキルカルボニル、低級ジアルキルアミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニ
ル、低級アラキルアミノスルホニル、低級ヘテロアラキルアミノスルホニル、5 員一
窒素含有ヘテロシクロスルホニル、および 6 員一窒素含有ヘテロシクロスルホニルよりな
る群から選択され；

R^{2 2} は、ヒドリド、低級アルキル、ハロ、低級アルコキシ、およびアリールよりなる群
から選択され；

R^{2 3} は、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、およびアリールよりなる群
から選択される〕。

【請求項 22】

X⁶ は、O および S よりなる群から選択され；

R^{1 9} は、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルよりなる群から選択され；

R^{2 0} は、ヒドリド、クロロおよびフルオロよりなる群から選択され；

$R^{2\ 1}$ は、ヒドリド、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、*tert*-ブチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、ベンジルカルボニル、ジメチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、フェニルエチルアミノスルホニル、メチルプロピルアミノスルホニル、メチルスルホニル、およびモルホリノスルホニルよりなる群から選択され；

$R^{2\ 2}$ 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、およびフェニルよりなる群から選択され；

$R^{2\ 3}$ は、ヒドリド、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、*tert*-ブチル、メトキシ、およびフェニルよりなる群から選択される；

またはその異性体もしくはプロドラッグである、請求項 2 1 に記載の方法。

10

【請求項 2 3】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬が、下記のもの、またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグを含む、請求項 1 に記載の方法：

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-(5 H)-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)-1 H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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；

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；

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；

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)-

50

- 1 H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；
- b 1 0) 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；
- 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；
- 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； 10
- 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；
- 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 20
[2. 4] ヘプツ-5-エン；
- c 1 0) 4- [6- (4-フルオロフェニル) スピロ [2. 4] ヘプツ-5-エン-5-イル] ベンゼンスルホンアミド；
- 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] オクツ-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] ヘプツ-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] ヘプツ-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] ヘプツ-5-エン； 30
- 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] ヘプツ-5-エン；
- d 6) 4- [6- (3, 4-ジクロロフェニル) スピロ [2. 4] ヘプツ-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； 40
- d 1 0) 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；
- 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) 50

- 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 ;
 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 ; 10
 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 ;
 f 1) 2 -プロモ - 6 - (4 -フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] -ピリジン - 3 -カルボニトリル ;
 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 ; 20
 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 ;
 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 30
 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 ;
 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 - 40
 フェニル - 1 H -イミダゾール ;
 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] - 1 H -イミダゾール ;
 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 8) 2 - (4 -メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 -トリフルオロメチル - 1 H -イミダゾール ;
 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) - 50

- 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；
- 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； 10
- 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；
- 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-アシル-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； 20
- 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) [4- (4-フルオロフェニル)-3- [4- (メチルスルホニル) フェニル]-5- (トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-1-イル] 酢酸エチル；
- 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； 30
- 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；
- i 6) 5- (4-フルオロフェニル)-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；
- 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； 40
- 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；
- j 1) 2-プロモ-5- (4-フルオロフェニル)-4- [4- (メチルスルホニル) フェニル]-6- (トリフルオロメチル) ピリジン；
- 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；
- 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-フェニルイソオキサゾール； 50

- j 5) 4- [3-エチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- j 6) 4- [5-ジフルオロメチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- j 7) 4- [5-ヒドロキシメチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- j 8) 4- [5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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) 2- [4- (4-フルオロフェニル) -5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] オキサゾール-2-イル] -2-ベンジル-酢酸エチル ;
- 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- (t-ブチル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] オキサゾール ;

10

20

30

40

50

- 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；
- 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-2H-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-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸； 10
- m 5) 8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- 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-2H-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-2H-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-3H-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-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- m 10) 6-ブロモ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸； 20
- n 1) 8-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- n 2) 6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- n 3) 5,7-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- n 4) 8-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- n 5) 7,8-ジメチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸； 30
- n 6) 6,8-ビス(ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- n 7) 7-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- n 8) 7-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- n 9) 6-クロロ-7-エチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- n 10) 6-クロロ-8-エチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸； 40
- o 1) 6-クロロ-7-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- o 2) 6,7-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
- o 3) 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；
- o 4) 2-トリフルオロメチル-3H-ナフト[2,1-b]ピラン-3-カルボン酸；
- o 5) 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； 50

- 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；
- 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；
- 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；
- 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；
- 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；
- 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；
- 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；
- 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；
- 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-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；

10

20

30

40

50

- 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(5H)-フラノン)；
- r 2) 6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸；
- r 3) 4-[5-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
- r 4) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
- 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)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
- 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-1H-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-1H-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)-1H-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-フェニルイソオキサゾール-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-フェニルイソオキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド；
- 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。

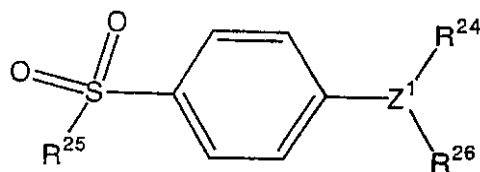
10

20

【請求項 24】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬が、次式：

【化 8】



30

を有する化合物またはそのプロドラッグを含む、請求項 1 に記載の方法

〔式中：

Z^1 は、部分不飽和または不飽和複素環式環および部分不飽和または不飽和炭素環式環よりなる群から選択され；

$R^{2,4}$ は、ヘテロサイクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールよりなる群から選択され、 $R^{2,4}$ は置換可能な位置においてアルキル、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 個以上の基で置換されていてもよく；

40

$R^{2,5}$ は、メチルまたはアミノよりなる群から選択され；

$R^{2,6}$ は、下記のものから選択される基よりなる群から選択され：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、ヘテロサイクリルオキシ、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、ヘテロサイクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロサ

50

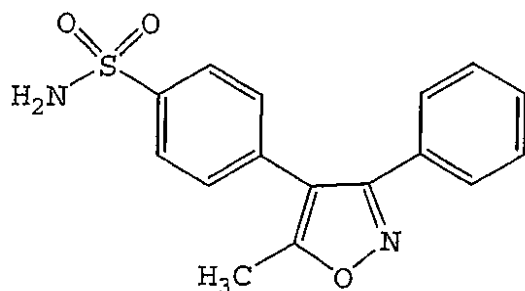
イクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アラケニル、アルコシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラキルチオアルキル、アラコシアルキル、アルコシアラコシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N-アリールアミノカルボニル、N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボシアルキル、アルキルアミノ、N-アリールアミノ、N-アラキルアミノ、N-アルキル-N-アラキルアミノ、N-アルキル-N-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-アラキルアミノアルキル、N-アルキル-N-アラ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、アラコキシ、アリールチオ、アラキルチオ、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】。

10

【請求項 25】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬が、次式：

【化 9】



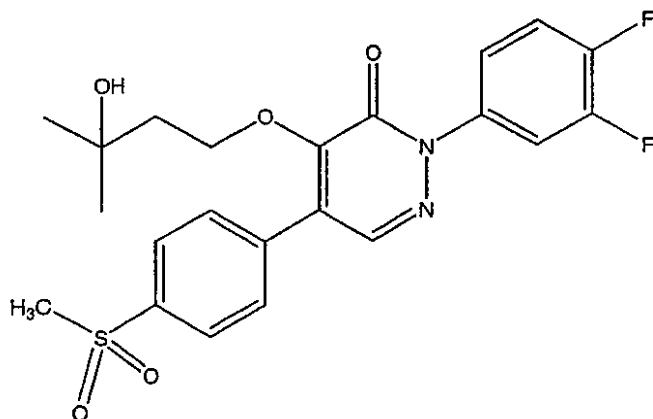
20

を有するバルデコキシブまたはそのプロドラッグを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 26】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬が、次式：

【化 10】



40

を有する化合物またはそのプロドラッグを含む、請求項 1 に記載の方法

【請求項 27】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬が、セレコキシブ、JTE-522、デラコキシブ、クロメン類、クロマン類、パレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ロフェコキシブ、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、メロキシカム、それらのいずれかのプロドラッグ、およびその混合物よりなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法

【請求項 28】

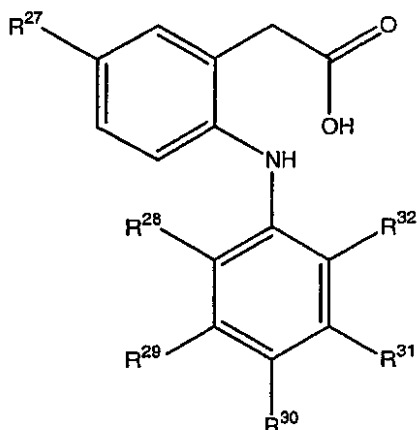
50

シクロオキシゲナーゼー２選択的阻害薬が、セレコキシブまたはそのプロドラッグを含む、請求項２７に記載の方法

【請求項２９】

シクロオキシゲナーゼー２選択的阻害薬が、一般式：

【化１１】



10

により表わされるフェニル酢酸誘導体またはそのプロドラッグを含む、請求項１に記載の方法

20

〔式中：

R^{27} は、メチル、エチルまたはプロピルであり；

R^{28} は、クロロまたはフルオロであり；

R^{29} は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R^{30} 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；

R^{31} は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R^{32} は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであり；

ただし R^{27} がエチルであり、かつ R^{30} がHである場合、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} および R^{31} がすべてがフルオロであることはない〕。

30

【請求項３０】

R^{27} は、エチルであり；

R^{28} および R^{30} は、クロロであり；

R^{29} および R^{31} は、水素であり；

R^{32} は、メチルである；

またはそのプロドラッグである、請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】

R^{27} は、プロピルであり；

R^{28} および R^{30} は、クロロであり；

R^{29} および R^{31} は、メチルであり；

R^{32} は、エチルである；

またはそのプロドラッグである、請求項２９に記載の方法。

40

【請求項３２】

R^{27} は、メチルであり；

R^{28} は、フルオロであり；

R^{32} は、クロロであり；

R^{29} 、 R^{30} および R^{31} は、水素である；

またはそのプロドラッグである、請求項２９に記載の方法。

【請求項３３】

シクロオキシゲナーゼー２選択的阻害薬が、ジアリールメチリデンフラン誘導体を含む、

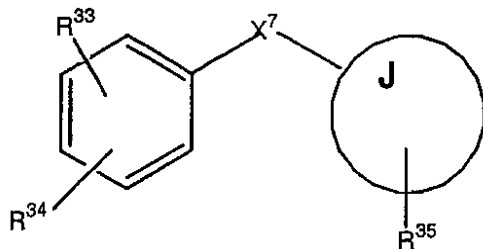
50

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬が、一般式：

【化 1 2】



10

を有する化合物を含む、請求項 1 に記載の方法

〔式中：

X は O であり；J は 1-フェニルであり；R³³ は 2-NHSO₂CH₃ であり；R³⁴ は 4-NO₂ であり；かつ R³⁵ 基はない（ニメスリド）；および

X は O であり；J は 1-オキソインデン-5-イルであり；R³³ は 2-F であり；R³⁴ は 4-F であり；かつ R³⁵ は 6-NHSO₂CH₃ である（フロスリド）；および

X は O であり；J はシクロヘキシルであり；R³³ は 2-NHSO₂CH₃ であり；R³⁴ は 5-NO₂ であり；かつ R³⁵ 基はない（NS-398）；および

20

X は S であり；J は 1-オキソインデン-5-イルであり；R³³ は 2-F であり；R³⁴ は 4-F であり；かつ R³⁵ は 6-N⁻SO₂CH₃・Na⁺ である（L-745337）；および

X は S であり；J はチオフェン-2-イルであり；R³³ は 4-F であり；R³⁴ 基はなく；かつ R³⁵ は 5-NHSO₂CH₃ である（RWJ-63556）；および

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；R³³ は 3-F であり；R³⁴ は 4-F であり；かつ R³⁵ は 4-(p-SO₂CH₃)C₆H₄ である（L-784512）〕。

【請求項 3 5】

対象においてシクロオキシゲナーゼ 2 仲介障害を治療または予防するための方法であって、コンドロイチン硫酸および前記のいずれかのシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬を含む療法有効量の組合わせにより、その障害を伴うかまたは発症しやすい対象を処置することを含む方法。

30

【請求項 3 6】

シクロオキシゲナーゼ 2 仲介障害が、炎症、関節炎、疼痛および発熱よりなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 7】

コンドロイチン硫酸の量が、対象の体重 1 kg 当たり約 5 ～ 約 150 mg / 日である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 3 8】

コンドロイチン硫酸の量が、対象の体重 1 kg 当たり約 10 ～ 約 20 mg / 日である、請求項 3 7 に記載の方法。

40

【請求項 3 9】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグの量が、コンドロイチン硫酸の量と合わせて、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制に有効な量を構成する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 0】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはそのプロドラッグの量が、対象の体重 1 kg 当たり約 0.01 ～ 約 100 mg / 日である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 1】

50

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬またはそのプロドラッグの量が、対象の体重 1 kg 当たり約 1 ～約 20 mg / 日である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

対象に投与するコンドロイチン硫酸の量とシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグの量の重量比が、約 0.05 : 1 ～約 15,000 : 1 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 43】

対象に投与するコンドロイチン硫酸の量とシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグの量の重量比が、約 0.15 : 1 ～約 1000 : 1 である、請求項 42 に記載の方法。

10

【請求項 44】

対象に投与するコンドロイチン硫酸の量とシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬またはそのプロドラッグの量の重量比が、約 0.5 : 1 ～約 20 : 1 である、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

疼痛、炎症または炎症関連障害が下記のものよりなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法：頭痛、発熱、関節炎、慢性関節リウマチ、脊椎関節障害、痛風性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、喘息、気管支炎、月経痙攣、腱炎、滑液包炎、結合組織傷害または異常、皮膚関連症状、乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎、消化管症状、炎症性腸疾患、胃潰瘍、胃静脈瘤、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性結腸炎、癌、結腸直腸癌、単純ヘルペス感染症、HIV、肺水腫、腎結石、微小傷害、創傷癒合、膣炎（腱鞘炎）、カンジダ症、腰椎アンスローシス、腰椎関節症、血管疾患、片頭痛、副鼻腔性頭痛、緊張性頭痛、歯痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、I 型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、過敏症、傷害後に起きる腫張、心筋虚血症、眼疾患、網膜炎、網膜障害、結膜炎、ブドウ膜炎、まぶしがり症、急性眼組織傷害、肺炎、神経系障害、皮質痴呆、およびアルツハイマー病。

20

【請求項 46】

疼痛、炎症または炎症関連障害が、網膜炎、網膜障害、結膜炎、ブドウ膜炎、まぶしがり症および急性眼組織傷害よりなる群から選択される眼関連障害または眼傷害である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 47】

疼痛、炎症または炎症関連障害が骨関節炎である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 48】

疼痛、炎症または炎症関連障害が慢性関節リウマチである、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 49】

対象が動物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 50】

対象がヒトである、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

処置工程が、コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬を対象に 1 日 1 回以上、経腸または経口投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 52】

コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬を対象に実質的に同時に投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 53】

炎症性要素をもつ障害の治療または予防を必要とする対象を処置するための方法であって、療法有効量のコンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグを対象に投与することを含む方法。

【請求項 54】

50

グルコサミンも存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 55】

グルコサミンが、コンドロイチン硫酸の量およびシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬の量と合わせて療法量を構成する量で存在する、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

グルコサミンが、グルコサミン；塩酸、硫酸、リン酸、または医薬的に許容できる他の酸のグルコサミン塩；グルコサミン-2-硫酸；グルコサミン-3-硫酸；グルコサミン-6-硫酸；グルコサミン-2, 3-二硫酸；グルコサミン-2, 6-二硫酸；グルコサミン-3, 6-二硫酸；グルコサミン-3, 4, 6-三硫酸；グルコサミン-五酢酸；グルコサミン-1-リン酸；グルコサミン-6-リン酸；N-アセチルグルコサミン-6-リン酸；N-アセチルグルコサミン-1-リン酸；N-アセチル-D-グルコサミン；ウリジン二リン酸（UDP）-N-アセチルグルコサミン；およびその混合物よりなる群から選択される、請求項 55 に記載の方法。

10

【請求項 57】

グルコサミンが、グルコサミンを含有するキチン、ヒアルロン酸、ヘパリン、またはケラト硫酸の加水分解生成物または他の誘導体を含む、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 58】

グルコサミンの量が、対象の体重 1 kg 当たり約 0.1 ～ 約 500 mg / 日である、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 59】

グルコサミンの量が、対象の体重 1 kg 当たり約 15 ～ 約 25 mg / 日である、請求項 58 に記載の方法。

20

【請求項 60】

コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはそのプロドラッグを含む、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制のための組成物。

【請求項 61】

コンドロイチン硫酸、ならびにセレコキシブ、ロフェコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、およびエトリコキシブよりなる群から選択されるシクロオキシゲナーゼ 2 選択的の組合わせを含む、請求項 60 に記載の組成物。

【請求項 62】

コンドロイチン硫酸；シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬または医薬的に許容できる塩もしくはそのプロドラッグ；および医薬的に許容できる賦形剤を含む、医薬組成物。

30

【請求項 63】

コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬が、コンドロイチン硫酸、ならびにセレコキシブ、ロフェコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、およびエトリコキシブよりなる群から選択されるシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬の組合わせを含む、請求項 62 に記載の医薬組成物。

【請求項 64】

疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制に使用するのに適したキットであって、コンドロイチン硫酸を含む第 1 剤形およびシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬またはそのプロドラッグを含む第 2 剤形を、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制のための療法有効な化合物量を構成する量で含むキット。

40

【請求項 65】

グルコサミンを含む第 3 剤形を含む、請求項 62 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

（1）発明の分野：

本発明は、疼痛および炎症を治療および予防するための方法、ならびにその処置のための組成物、より詳細には疼痛および炎症の治療および予防を必要とする対象においてそれら

50

を治療および予防するための方法、ならびにそれらの方法に有用な、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬を含む組成物に関する。

【0002】

(2) 関連技術の記載：

炎症は、組織損傷および感染に対する身体応答の発現である。炎症の複雑な機序は完全には解明されていないが、炎症は免疫応答と密接な関係をもち、対象において痛みや発熱を伴うことが知られている。

【0003】

プロスタグランジンは重要な炎症仲介物質であること、および他の重要な非炎症関連機能を調節することが知られている。プロスタグランジンの産生および活性の調節は、抗炎症薬を見いだす活動に共通の目標である。しかし、炎症プロセスに伴うプロスタグランジン誘発性の痛みや腫脹を軽減するのに有効である普通の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) は、炎症プロセスに関連のない他のプロスタグランジン調節プロセスに対する作用 (時には有害な) をもつ。

【0004】

多くの普通の NSAID による機序は、プロスタグランジン合成経路の第1工程であるアラキドン酸の変換を触媒するシクロオキシゲナーゼの阻害による、プロスタグランジン合成の調節である。2種類のシクロオキシゲナーゼがこの変換に関与することが最近見いだされた。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) と命名された。Needleman, P. et al., J. Rheumatol., 24, Suppl. 49: 6-8 (1997) 参照。Fu, J. Y. et al., J. Biol. Chem., 265 (28): 16737-40 (1990) 参照。Cox-1 は、構成性産生される酵素であってプロスタグランジンに関連する多くの非炎症性調節機能に関与することが示されている。他方、Cox-2 は炎症プロセスに大きく関与する誘導性酵素である。炎症が Cox-2 を誘導してプロスタノイドを放出させ、これが末梢侵害受容器末端を刺激して局所的な疼痛過敏を生じる。たとえば Samad, T. A. et al., Nature, 410 (6827): 471-5 (2001) 参照。現在では、普通の NSAID の多くが Cox-1 と Cox-2 両方の阻害薬であることが分かっている。したがって、十分に高いレベルで投与すると、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。

【0005】

最近、シクロオキシゲナーゼ-2 を選択的に阻害する化合物が見いだされた。これらの化合物は、Cox-1 の活性より Cox-2 の活性を、はるかに強く選択的に阻害する。これらの新規なシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬がもたらす利点には、Cox-1 の阻害に伴う有害な副作用を避けて炎症を阻止または軽減できることが含まれる。したがって、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、特に長期投与を必要とする療法、たとえば関節炎の痛みや炎症の抑制における使用に大きな有望性を示す。シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬の同定に関する情報は、さらに下記の参考文献中にみられる：(1) Buttgeriet, F. et al., Am. J. Med., 110 (3 Suppl. 1): 13-9 (2001)；(2) Osiri, M. et al., Arthritis Care Res., 12 (5): 351-62 (1999)；(3) Buttar, N. S. et al., Mayo Clin. Proc., 75 (10): 1027-38 (2000)；(4) Wollheim, F. A., Current Opin. Rheumatol., 13: 193-201 (2001)；(5) USP 5, 434, 178 (1, 3, 5-トリ置換ピラゾール化合物)；(6) 5, 476, 944 (環状フェノール系チオエーテルの誘導体)；(7) 5, 643, 933 (置換スルホニルフェニルヘテロサイクル)；(8) 5, 859, 257 (イソオキサゾール化合物)；(9) 5, 932, 598 (ベンゼンスルホンアミド含有 Cox-2 阻害薬のプロドラッグ)；(10) 6, 156, 781 (置換ピラゾールベンゼンスルホンアミド)；(11) 6,

10

20

30

40

50

110, 960 (ジヒドロベンゾピランおよび関連化合物)。

【0006】

炎症を処置するための新規なシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬の同一性、有効性および副作用が報告されている。参考文献例には下記のものが含まれる：(1) Hillson, J. L. et al., Expert Opin. Pharmacother., 1(5):1053-66 (2000) (ロフェコキシブ (rofecoxib) について、Vioxx (登録商標)、Merck & Co., Inc.)；(2) Everts, B. et al., Clin. Rheumatol., 19(5):331-43 (2000) (セレコキシブ (celecoxib)、Celebrex (登録商標)、Pharmacia Corporation、およびロフェコキシブについて)；(3) Jamali, F., J. Pharm. Pharm. Sci., 4(1):1-6 (2001) (セレコキシブについて)；(4) USP 5, 521, 207および5, 760, 068 (置換ピラゾールベンゼンスルホンアミドについて)；(5) Davies, N. M. et al., Clinical Genetics, Abstr., <http://www.mhmc.com/cg/articles/CG0006/davies.html> (メロキシカム (meloxicam)、セレコキシブ、バルデコキシブ (valdecoxib)、パレコキシブ (parecoxib)、デラコキシブ (deracoxib)、およびロフェコキシブについて)；<http://www.celebrex.com> (セレコキシブについて)；(6) http://www.docguide.com/dg.nsf/PrintPrint/F1F8DDD2D8B009408525698F00742187_5/9/2001 (エトリコキシブ (etoricoxib) について、MK-663、Merck & Co., Inc.)；(7) Saag, K. et al., Arch. Fam. Med., 9(10):1124-34 (2000) (ロフェコキシブについて)；(8) 国際特許出願公開WO 00/24719 (ABT 963について、Abbott Laboratories)。

【0007】

シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬は最近、炎症の治療および予防の領域、特に関節炎の治療に関連して集中的な研究のターゲットとなっているが、他の化合物も抗炎症用として有用であると報告されている。たとえば経口投与されるコンドロイチン硫酸は、ラットの軟骨組織およびヒトの膝組織に対する指向性をもち、ラットにおけるスポンジ移植による肉芽腫形成を有意に低下させると報告されている。Palmieri, L. et al., Osteoarthritis Cartilage, 6(Suppl. A):14-21 (1998)。SolliらはUSP 5, 498, 606に、コンドロイチン硫酸を関節腔に注入することによりヒトまたは動物の関節腔を外傷—たとえば炎症—の作用から保護し、またはその作用を軽減する方法を記載している。関節への直接注入は欧州特許出願EP 0 911 025 A1にも記載されており、この場合、高分子量の生分解性かつ生体適合性材料および薬物を含有するマイクロカプセルが関節障害の治療に有用であると報告された。メロキシカム (meloxicam) は薬物として使用できる多数の物質のひとつであった。その製剤を注射の形で用いる場合、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、またはその塩類を含有する分散媒質にマイクロカプセルを懸濁することができると報告された。

【0008】

欧州特許出願EP 0 855 179 A2には、薬物を封入したリポソーム粉末を含有するコーティングカプセルが、難吸収性薬物の経口による生物学的利用能を改善するのに有用であると報告されている。そこに記載の方法で封入できる多数の有効薬物中に、コンドロイチン-4-硫酸およびコンドロイチン-6-硫酸が挙げられ、ニメスリド (nimesulide) も挙げられた。しかし、それらの薬物の混合物についての記載はなかった。

【0009】

グルコサミンは、骨関節炎の治療に有益であると報告された他の化合物である。たとえばWalker-Bone, K. et al., BMJ 322:673 (2001) 参照。たとえばCreamer, P., Curr. Opin. Rheumatol., 12 (

5) : 450-5 (2000) 参照。たとえばMcAlindon, T. E., JAMA 283 (11) : 1469-75 (2000) 参照。N-アセチルグルコサミンは、Shikhman, A. R. らによりJ. Immunol., 166 (8) : 5155-60 (2001) に、ヒト軟骨細胞のIL-1ベータ仲介活性化を阻害して抗炎症活性を生じると報告されている。Rubin, B. R. らはAdv. Chitin Sci., 4 (EUCHIS '99) : 266-269 (2000) に、グルコサミンの持続放出源としてN-アセチル-D-グルコサミンを使用することを報告している。骨関節炎の進行に対するグルコサミン硫酸の長期作用がReginster, J. Y. らによりLancet, 357 : 251-6 (2001) に報告された。このグループは、膝骨関節炎患者群が1500mg/日のグルコサミンを摂取した場合、3年間は有意の関節窩損失を示さなかったと報告した。この報文に対するMcAlindon, T., Lancet, 357 (9252) : 247-8の見解は、グルコサミンなどの栄養補給が骨関節炎に有用な療法効果をもつ可能性を保健専門家が配慮すべきであることを示唆するものであった。

10

20

30

【0010】

グルコサミンと他の物質との併用が関節炎および炎症の治療に有用であることも報告されている。WO00/74696においてZhongらは、グルコサミンと、トリプテリギウム・ウィルフォルディ (Tripterygium wilfordii)、リグストラム・ルシダム (Ligustrum lucidum) およびエリシベ・シュミッティ (Erycibe schmidtii) から選択される少なくとも1種類の中国薬草を、関節炎のように関節組織の炎症または変性を伴う疾患の症状を軽減するために使用することについて述べている。この刊行物は、リグストラム・ルシダムおよびトリプテリギウム・ウィルフォルディが両方ともCox-2酵素の活性に影響を与える可能性があると推測している。しかし、リグストラム・ルシダム抽出物の酵素阻害化合物であるトリテルペノイド、ウルソル酸およびoleanic acidは実質的にCox-1よりCox-2の阻害について選択的ではないことが知られている。たとえばRingbom, T. et al., J. Nat. Prod., 61 (10) : 1212-1215 (1998) 参照。さらに、トリプテリギウム・ウィルフォルディの抽出物がCox-2酵素活性の阻害ではなく、主にCox-2 mRNA発現の抑制により作用することが知られている。特にTao, X. et al., Arthritis Rheum., 41 (1) : 130-138 (1998) ; およびMaekawa, K. et al., Inflamm. Res., 48 (11) : 575-581 (1999) ; およびTao, X. et al., Inflamm. Res., 48 (3) : 139-148 (1999) 参照。

【0011】

コンドロイチン硫酸とグルコサミンの組み合わせ (他の物質の存在下または不存在下) は、Towheed, T. E. らによりJAMA 283 (11) : 1483-1484 (2000) に記載されている。同じ組み合わせが、Canapp, S. O. らによりAm. J. Vet. Res., 60 (12) : 1552-7 (1999) に報告された。彼らは、経口投与したグルコサミン塩酸およびコンドロイチン硫酸が、イヌにおいて薬物誘発性滑膜炎および関連の骨リモデリングに対する保護作用をもつと考えた。USP6, 162, 787; 6, 136, 795; 5, 929, 050; 5, 916, 565; 5, 888, 514; 5, 840, 715; 4, 772, 591; および4, 473, 551にも、グルコサミンとコンドロイチン硫酸の組み合わせが報告されている。Henderson, R. W. はWO9827988に、結合組織の治療および修復に用いるためのアミノ糖とグルコサミノグリカンの組成物を記載した。市販の食物サプリメントFlex-A-Min (登録商標) はグルコサミン、コンドロイチン硫酸およびメチルスルホニルメタンの組み合わせを供給し、関節炎および関節痛を伴う対象に向けたものであると報告されている。

40

【0012】

標識したコンドロイチン硫酸およびグルコサミンは、プロテオグリカン代謝測定方法にも広く用いられている。たとえばメロキシカム、アセクロフェナク (aceclofenac

50

c) およびジクロフェナク (diclofenac) が骨関節炎軟骨外植片において新たに合成されたプロテオグリカンおよびヒアルロنانの代謝に及ぼす作用が、外植片へのこれら各NSAIDのインビトロ投与により調べられた; Blot et al., Br. J. Pharmacol., 131(7):1413-1421(2000)。グルコサミンについて同様な用途が、特にSasaki, T. et al., J. Appl. Physiol., 66(2):764-70(1989)に報告されている。

【0013】

関節炎その他の炎症関連障害により起きる疼痛および炎症の治療および予防はこの数年間で著しく進歩したが、疼痛および炎症を予防および／または治療する改良された方法および組成物、特に生理学的に許容できる投与量でそのような用途に有効であり、かつそれらの生理学的作用において選択的である方法および組成物がなお求められている。 10

【0014】

発明の概要

したがって要約すると本発明は、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制を必要とする対象においてそれらを治療、予防または抑制するための新規方法であって、コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬またはそのプロドラッグを対象に投与することを含む新規方法に関する。

【0015】

本発明はまた、炎症性要素をもつ障害の治療または予防を必要とする対象において、炎症性要素をもつ障害を治療または予防するための新規方法であって、療法有効量のコンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグを対象に投与することを含む新規方法に関する。新規方法の1態様においては、グルコサミンも存在する。 20

【0016】

本発明はまた、コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬またはそのプロドラッグを含む、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制のための新規組成物に関する。

【0017】

本発明はまた、コンドロイチン硫酸；シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグ；および医薬的に許容できる賦形剤を含む、新規な医薬組成物に関する。 30

【0018】

本発明はまた、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制に使用するのに適した新規キットであって、コンドロイチン硫酸を含む第1剤形およびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬またはそのプロドラッグを含む第2剤形を、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制のための療法有効な化合物量を構成する量で含む新規キットに関する。所望により、キットはグルコサミンを含む第3剤形をも含むことができる。

【0019】

本発明によれば幾つかの利点が達成される。それには、疼痛および／または炎症を予防および／または治療する改良された方法および組成物、ならびに生理学的に許容できる投与量でそのような用途に有効でありかつそれらの生理学的作用において選択的である方法および組成物の提供が含まれる。 40

【0020】

好ましい態様の詳細な説明

本発明によれば、疼痛、炎症または炎症関連障害の予防または治療を必要とする対象において、コンドロイチン硫酸とシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬の組み合わせで対象を処置することにより、疼痛、炎症および炎症関連障害を予防および／または治療することが見いだされた。所望により、この組み合わせにグルコサミンが存在してもよい。

【0021】

処置に使用するコンドロイチン硫酸の量およびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬の 50

量は、それらが合わせて疼痛または炎症を抑制する治療または予防に有効な量を構成するように選択される。グルコサミンが存在する態様においてグルコサミンの量は、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬およびコンドロイチン硫酸と組み合わせて使用する場合にその組み合わせの投与量が疼痛または炎症を抑制する治療または予防に有効な量となるように選択される。

【0022】

コンドロイチン硫酸とシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬の組み合わせで対象を処置する新規方法は、疼痛および炎症を予防および軽減し、炎症関連障害を予防および治療するための、安全で有効な方法を提供する。本発明の方法および組成物は、処置される対象において疼痛および炎症を予防および／または軽減するのに有効な方法および組成物である

10

【0023】

新規な方法および組成物は、コンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬の使用を含む。

本発明の方法および組成物に有用なコンドロイチン硫酸は、N-アセチルコンドロシンを二糖類反復単位としてもつグルコサミノグリカンである。コンドロイチン硫酸はコンドロイチン硫酸A (β -グルクロン酸-[1 $\rightarrow$ 3]-N-アセチル- β -ガラクトサミン-4-硫酸[1 $\rightarrow$ 4]の交互コポリマー)、またはコンドロイチン硫酸C (β -グルクロン酸-[1 $\rightarrow$ 3]-N-アセチル- β -ガラクトサミン-6-硫酸[1 $\rightarrow$ 4]の交互コポリマー)、またはその混合物を含有するいかなる材料からも供給できる。本発明の方法および組成物に用いられるコンドロイチン硫酸は、医薬的に許容できる品質のものでなければなら

20

【0024】

コンドロイチン硫酸は、精製した形で、あるいは軟骨または他の天然材料の画分、加水分解物、単離体または抽出物により供給できる。これらの画分、加水分解物、単離体または抽出物は、コンドロイチン硫酸Aもしくはコンドロイチン硫酸Cまたはこれら両者の混合物を含有する。コンドロイチン硫酸を調製するための一般的な方法は、ウシ、クジラおよびサメの軟骨からの精製を伴う。コンドロイチン硫酸は塩の形であってもよく、特に天然材料からの単離体として供給される場合は、他の天然物質が付随してもよい；ただしそれらも医薬的に許容できる限りである。

30

【0025】

低い相対分子量をもつコンドロイチン硫酸の方が高い分子量をもつものより経口吸収性が良いと考えられる。好ましいコンドロイチン硫酸は、約16.9キロダルトン未満の重量平均分子量をもち、約10キロダルトン未満の分子量がより好ましい。

【0026】

好ましいタイプのコンドロイチン硫酸Aは、製品番号C-8529としてSigma Chemical Co. (ミズーリ州セントルイス) が供給するものである。好ましいタイプのコンドロイチン硫酸Cは、製品番号C-4384としてSigma Chemical Co. (ミズーリ州セントルイス) が供給するものである。さらに、コンドロイチン硫酸は、製品番号C-3920、C-4045、C-4170、C-5820、C-3670、C-5445、C-5320およびC-5945としてSigma Chemical Co. (ミズーリ州セントルイス) のSigma Catalog, 2000-2001中に挙げられたコンドロイチン二糖類のいずれか1種類以上として得ることができる。

40

【0027】

本発明方法のコンドロイチン硫酸は、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬と共に投与される。後記の基準に適合するシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグはいずれも本発明方法に使用できる。

【0028】

50

本発明組成物の他の成分は、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬である。本明細書中で互換性をもって使用できる用語 ”シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬” または ”C o x - 2 選択的阻害薬” には、シクロオキシゲナーゼ-1 よりシクロオキシゲナーゼ-2 を選択的に阻害する化合物が含まれ、それらの化合物の医薬的に許容できる塩類も含まれる。

【0029】

実際には、C o x - 2 阻害薬の選択性は試験を実施する条件および試験される阻害薬に応じて異なる。しかし本発明の目的についてC o x - 2 阻害薬の選択性は、C o x - 1 の阻害に関するインビトロまたはインビボ I C₅₀ 値をC o x - 2 に関する I C₅₀ 値で割った比 (C o x - 1 I C₅₀ / C o x - 2 I C₅₀) として判定できる。C o x - 2 選択的阻害薬は、C o x - 1 I C₅₀ 対C o x - 2 I C₅₀ の比が1を超える阻害薬である。好ましい態様において、この比率は2を超え、より好ましくは5を超え、さらに好ましくは10を超え、さらに好ましくは50を超え、さらに好ましくは100を超える。

10

【0030】

本明細書中で用いる用語 ”I C₅₀ ” は、シクロオキシゲナーゼ活性の50%阻害を生じるのに必要な化合物濃度を表わす。本発明の好ましいシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、約1 μM未満、より好ましくは約0.5 μM未満、さらに好ましくは約0.2 μM未満のシクロオキシゲナーゼ-2 I C₅₀ をもつ。

【0031】

好ましいシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、約1 μMより高い、より好ましくは約20 μMより高いシクロオキシゲナーゼ-1 I C₅₀ をもつ。そのような好ましい選択性は、普通のN S A I Dによる副作用の発生を低下させうることを示す。

20

【0032】

本発明の範囲には、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬のプロドラッグとして作用する化合物も含まれる。本明細書中でC o x - 2 阻害薬に関して用いる用語 ”プロドラッグ” は、対象の体内で代謝プロセスまたは簡単な化学的プロセスによって活性C o x - 2 選択的阻害薬に変換されうる化合物を表わす。C o x - 2 選択的阻害薬のプロドラッグの一例は、パレコキシブである。これは三環系シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬バルデコキシブの療法有効プロドラッグである。好ましいC o x - 2 選択的阻害薬プロドラッグの一例は、パレコキシブナトリウムである。C o x - 2 阻害薬のプロドラッグ類がU S P 5, 932, 598に記載されている。

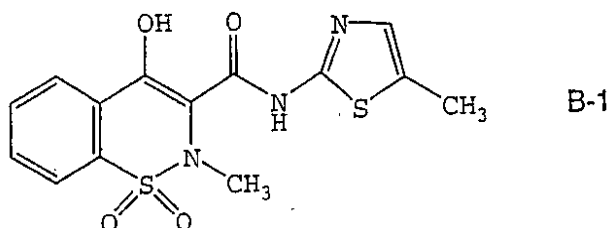
30

【0033】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、たとえば式B-1のC o x - 2 選択的阻害薬メロキシカム (C A S登録番号71125-38-7) またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグであってもよい。

【0034】

【化1】



40

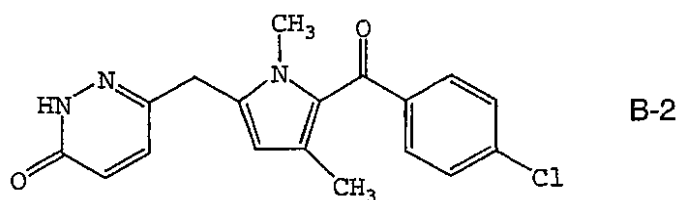
【0035】

本発明の他の態様において、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、式B-2のC o x - 2 選択的阻害薬R S 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 (C A S登録番号179382-91-3) またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグであってもよい。

50

【0036】

【化2】



【0037】

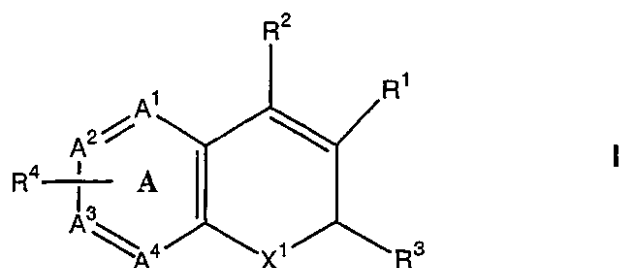
本発明の他の態様において、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、置換ベンゾピランまたは置換ベンゾピラン類似体であるクロメン/クロマン構造クラスのものであり、さらに好ましくは以下に示す一般式 I、II、III、IV、V および VI により示される構造をもつ置換されたベンゾチオピラン、ジヒドロキノリンもしくはジヒドロナフタレンよりなる群から選択される。これらはたとえば表 1 に示す構造をもつが、これらに限定されない。これにはそのジアステレオマー、鏡像異性体、ラセミ体、互変異性体、塩類、エステル、アミドおよびプロドラッグも含まれる。

【0038】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として使用できるベンゾピランには、USP 6, 271, 253 に記載される置換ベンゾピラン誘導体が含まれる。そのようなクラスの化合物のひとつは、下記の式 I に示す一般式で定義される：

【0039】

【化3】



【0040】

式中：

X^1 は、O、S、 CR^cR^b および NR^a から選択され；

R^a は、ヒドリド、 C_1-C_3 -アルキル、（置換されていてもよいフェニル）- C_1-C_3 -アルキル、アシルおよびカルボキシ- C_1-C_6 -アルキルから選択され；

R^b および R^c はそれぞれ、独立してヒドリド、 C_1-C_3 -アルキル、フェニル- C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ペルフルオロアルキル、クロロ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -アルコキシ、ニトロ、シアノおよびシアノ- C_1-C_3 -アルキルから選択され；あるいは CR^bR^c は 3～6 員シクロアルキル環を形成しており；

R^1 は、カルボキシル、アミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノカルボニルおよび C_1-C_6 -アルコキシカルボニルから選択され；

R^2 は、ヒドリド、フェニル、チエニル、 C_1-C_6 -アルキルおよび C_2-C_6 -アルケニルから選択され；

R^3 は、 C_1-C_3 -ペルフルオロアルキル、クロロ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -アルコキシ、ニトロ、シアノおよびシアノ- C_1-C_3 -アルキルから選択され；

R^4 は、独立して下記のものから選択される 1 個以上の基であり：ヒドリド、ハロ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、ハロ- C_2-C_6 -アルキニル、アリール- C_1-C_3 -アルキル、アリール- C_2-C_6 -アルキニル、アリール- C_2-C_6 -アルケニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、メチレンジオキシ、C

C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -アルキルスルフィニル、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、ヘテロアリールオキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、アリール- C_1-C_6 -アルキルオキシ、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルオキシ、アリール- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルキルチオ、 C_1-C_6 -ハロアルキルスルフィニル、 C_1-C_6 -ハロアルキルスルホニル、 C_1-C_3 - (ハロアルキル- C_1-C_3 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシイミノ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、アリールアミノ、アリール- C_1-C_6 -アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノスルホニル、 C_1-C_6 -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、アリール- C_1-C_6 -アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルアミノスルホニル、ヘテロサイクリルスルホニル、 C_1-C_6 -アルキルスルホニル、アリール- C_1-C_6 -アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アリール- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、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、 C_1-C_1 -アルコキシカルボニル、ホルミル、 C_1-C_6 -ハロアルキルカルボニルおよび C_1-C_6 -アルキルカルボニル；
 A環原子 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、独立して炭素および窒素から選択され、ただし A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 のうち少なくとも2個は炭素であり；あるいは
 R^4 は、環Aと一緒にナフチル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、キノキサリニルおよびジベンゾフリルから選択される基を形成している；
 あるいはその異性体または医薬的に許容できる塩。

10

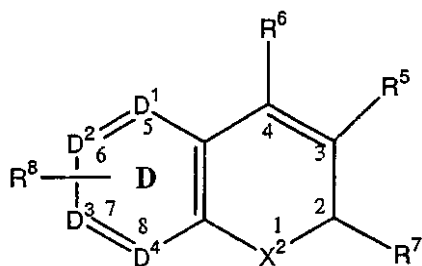
20

【0041】

本発明のCox-2選択的阻害薬として使用できる他のクラスのベンゾピラン誘導体には、式IIの構造をもつ化合物が含まれる：

【0042】

【化4】



II

30

【0043】

式中：

X^2 は、O、S、 CR^cR^b および NR^a から選択され；

R^a は、ヒドリド、 C_1-C_3 -アルキル、（置換されていてもよいフェニル）- C_1-C_3 -アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、アシルおよびカルボキシ- C_1-C_6 -アルキルから選択され；

40

R^b および R^c はそれぞれ、独立してヒドリド、 C_1-C_3 -アルキル、フェニル- C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ペルフルオロアルキル、クロロ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -アルコキシ、ニトロ、シアノおよびシアノ- C_1-C_3 -アルキルから選択され；あるいは CR^cR^b はシクロプロピル環を形成しており；

R^5 は、カルボキシル、アミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノカルボニルおよび C_1-C_6 -アルコキシカルボニルから選択され；

R^6 は、ヒドリド、フェニル、チエニル、 C_2-C_6 -アルキニルおよび C_2-C_6 -アルケニルから選択され；

50

R^7 は、 $C_1 - C_3$ - ペルフルオロアルキル、クロロ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ニトロ、シアノおよびシアノ- $C_1 - C_3$ - アルキルから選択され；

R^8 は、独立して下記のものから選択される 1 個以上の基であり：ヒドリド、ハロ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、ハロ- $C_2 - C_6$ - アルキニル、アリール- $C_1 - C_3$ - アルキル、アリール- $C_2 - C_6$ - アルキニル、アリール- $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、メチレンジオキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルフィニル、 $-O(CF_2)_2O-$ 、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、ヘテロアリールオキシ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルオキシ、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルオキシ、アリール- $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルスルホニル、 $C_1 - C_3$ - (ハロアルキル- $C_1 - C_3$ - ヒドロキシアルキル)、 $C_1 - C_6$ - ヒドロキシアルキル、ヒドロキシイミノ- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、アリールアミノ、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノスルホニル、 $C_1 - C_6$ - 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、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノスルホニル、ヘテロサイクリルスルホニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、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、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、ホルミル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル；

D 環原子 D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 は、独立して炭素および窒素から選択され、ただし D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 のうち少なくとも 2 個は炭素であり；あるいは

R^8 は、環 D と一緒にナフチル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、キノキサリニルおよびジベンゾフリルから選択される基を形成している；

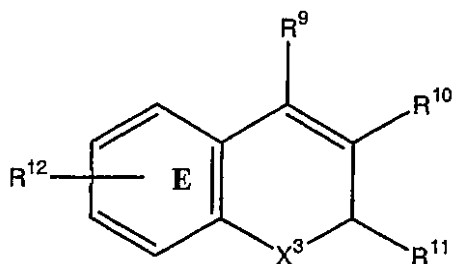
あるいはその異性体または医薬的に許容できる塩。

【0044】

本発明の実施に際して有用な他のベンゾピラン系 $C_{ox}-2$ 選択的阻害薬は、USP 6,034,256 および 6,077,850 に記載されている。これらの化合物の一般式を式 III に示す。式 III は下記のものである：

【0045】

【化 5】



III

【0046】

式中：

X^3 は、O または S または NR^a よりなる群から選択され；

R^a は、アルキルであり；

R^9 は、H およびアリールよりなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R^{10} 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よりなる群から選択され；

R^{11} 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よりなる群から選択され、これらはアルキルチオ、ニトロおよびアルキルスルホニルから選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；

R^{12} は、下記のものから選択される 1 個以上の基よりなる群から選択され：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、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、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；あるいは

10

R^{12} は、環 E と一緒にナフチル基を形成している；

あるいはその異性体または医薬的に許容できる塩；そのジアステレオマー、鏡像異性体、ラセミ体、互変異性体、塩類、エステル、アミドおよびプロドラッグも含まれる。

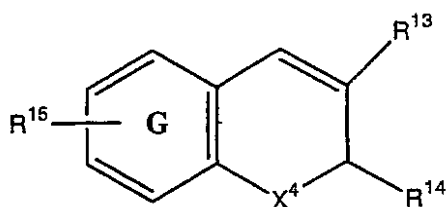
【0047】

本発明においてシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬として有用な関連の化合物クラスは、式 I V および V により記載される：

20

【0048】

【化 6】



IV

【0049】

式中：

X^4 は、O または S または NR^a から選択され；

R^a は、アルキルであり；

R^{13} 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選択され；

R^{14} 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選択され、これらはアルキルチオ、ニトロおよびアルキルスルホニルから選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；

R^{15} は、下記のものから選択される 1 個以上の基であり：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、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、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；あるいは

40

R^{15} は、環 G と一緒にナフチル基を形成している；

あるいはその異性体または医薬的に許容できる塩。

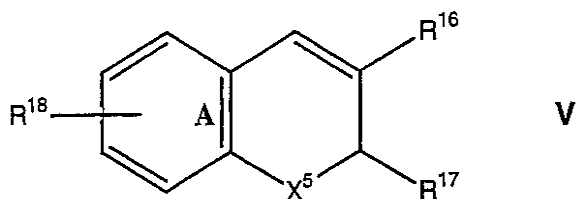
50

【0050】

式 V は下記のものである：

【0051】

【化 7】



10

【0052】

式中：

 X^5 は、O または S または NR^b よりなる群から選択され； R^b は、アルキルであり； R^{16} 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よりなる群から選択され； R^{17} 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よりなる群から選択され、これらのハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキルおよびアリールはそれぞれ、独立してアルキルチオ、ニトロおよびアルキルスルホニルよりなる群から選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；

20

 R^{18} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり：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、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、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；あるいは R^{18} は、環 A と一緒にナフチル基を形成している；

30

あるいはその異性体または医薬的に許容できる塩。

【0053】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬は、下記の式 V の化合物であってもよい：

 X^5 は、酸素および硫黄よりなる群から選択され； R^{16} 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よりなる群から選択され； R^{17} 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よりなる群から選択され； R^{18} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり：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 員一窒素含有ヘテロシクロスルホニル、6 員一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、置換されていてもよいフェニル、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；あるいは

40

 R^{18} は、環 A と一緒にナフチル基を形成している；

あるいはその異性体または医薬的に許容できる塩。

【0054】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬は、下記の式 V の化合物であってもよい：

 X^5 は、酸素および硫黄よりなる群から選択され；

50

R^{16} は、カルボキシルであり；

R^{17} は、低級ハロアルキルであり；

R^{18} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり：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 員一窒素含有ヘテロシクロスルホニル、置換されていてもよいフェニル、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；あるいは R^{18} は、環 A と一緒にナフチル基を形成している；

あるいはその異性体または医薬的に許容できる塩。

10

【0055】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬は、下記の式 V の化合物であってもよい：

X^5 は、酸素および硫黄よりなる群から選択され；

R^{16} 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よりなる群から選択され；

R^{17} 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よりなる群から選択され；

R^{18} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり：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、*t*-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、*t*-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；あるいは

20

30

R^2 は、環 A と一緒にナフチル基を形成している；

あるいはその異性体または医薬的に許容できる塩。

【0056】

シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬は、下記の式 V の化合物であってもよい：

X^5 は、酸素および硫黄よりなる群から選択され；

R^{16} 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よりなる群から選択され；

R^{17} は、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルよりなる群から選択され；

R^{18} は、下記よりなる群から選択される 1 個以上の基であり：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、*t*-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；あるいは R^{18} は、環 A と一緒にナフチル基を形成している；

40

あるいはその異性体またはプロドラッグ。

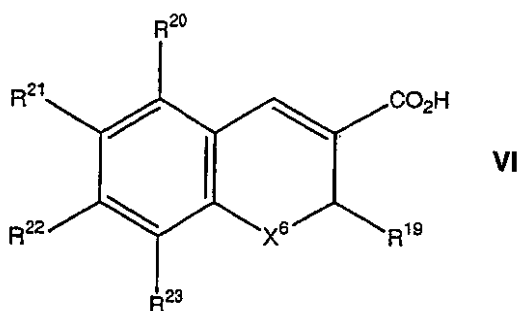
【0057】

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬は、式 VI の構造をもつ化合物であってもよい：

50

【0058】

【化8】



10

【0059】

式中：

X⁶ は、OおよびSよりなる群から選択され；R^{1 9} は、低級ハロアルキルであり；R^{2 0} は、ヒドリドおよびハロよりなる群から選択され；

R^{2 1} は、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルコキシ、低級アラルキルカルボニル、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、低級アラルキルアミノスルホニル、低級ヘテロアラルキルアミノスルホニル、5員一窒素含有ヘテロシクロスルホニル、および6員一窒素含有ヘテロシクロスルホニルよりなる群から選択され；

20

R^{2 2} は、ヒドリド、低級アルキル、ハロ、低級アルコキシ、およびアリアルよりなる群から選択され；

R^{2 3} は、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、およびアリアルよりなる群から選択される；

またはその異性体もしくはプロドラッグ。

【0060】

シクロオキシゲナーゼ2選択的阻害薬は、下記の式VIの構造をもつ化合物であってもよい；

X⁶ は、OおよびSよりなる群から選択され；

30

R^{1 9} は、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルよりなる群から選択され；R^{2 0} は、ヒドリド、クロロおよびフルオロよりなる群から選択され；

R^{2 1} は、ヒドリド、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、t-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よりなる群から選択され；

R^{2 2} は、ヒドリド、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル、クロロ、メトキシ、ジエチルアミノ、およびフェニルよりなる群から選択され；

R^{2 3} は、ヒドリド、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、およびフェニルよりなる群から選択される；

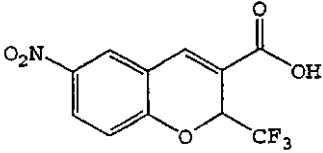
40

またはその異性体もしくはプロドラッグ。

【0061】

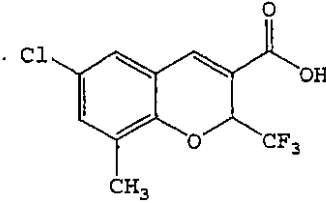
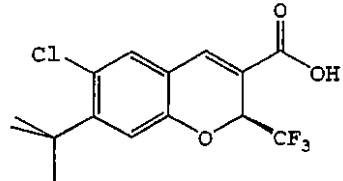
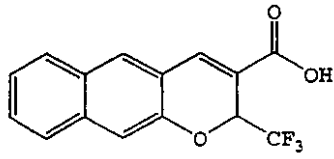
【表1】

表1. クロメン系Cox-2選択的阻害薬の例

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

【0062】

【表2】

化合物番号	構造式
B-4	 6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-5	 (S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-6	 2-トリフルオロメチル-2H-ナフト[2,3-b]ピラン-3-カルボン酸

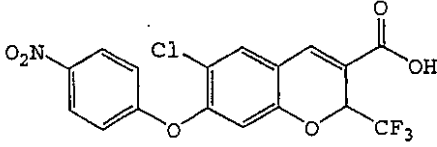
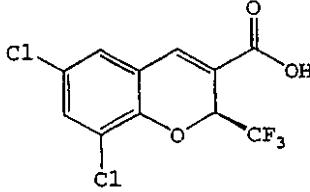
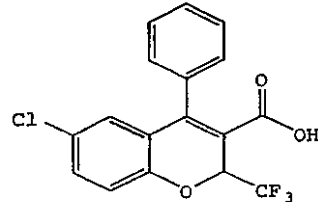
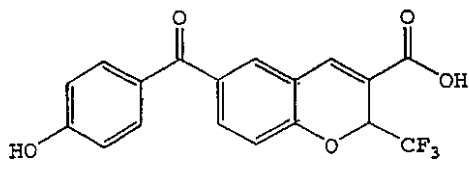
10

20

30

【0063】

【表3】

化合物番号	構造式
B-7	 6-クロロ-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-8	 ((S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-9	 6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-4-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸
B-10	 6-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

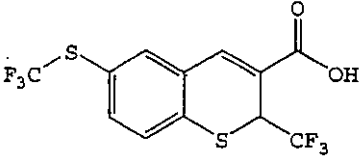
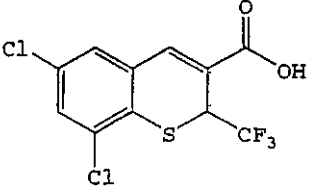
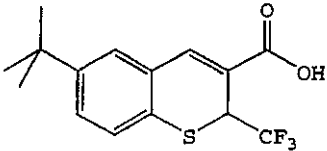
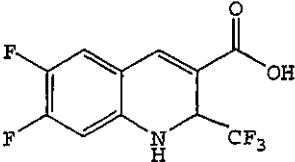
20

30

40

【0064】

【表4】

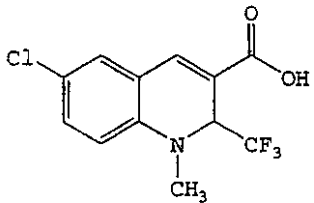
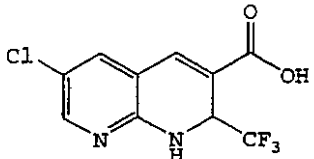
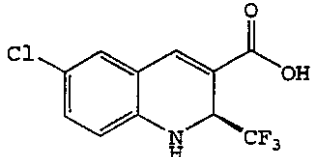
化合物番号	構造式
B-11	 2-(トリフルオロメチル)-6-[(トリフルオロメチル)チオ]-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸
B-12	 6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸
B-13	 6-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸
B-14	 6,7-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボン酸

10

20

30

40

化合物番号	構造式
B-15	 6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-(トリフル オロメチル)-3-キノリンカルボン酸
B-16	 6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロ- [1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸
B-17	 (S)-6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-2-(トリフルオロ メチル)-3-キノリンカルボン酸

10

20

30

【0066】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として有用な具体的化合物の例には、下記のものが含まれる（限定ではない）：

- 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, 2a)ピリジン； 40
- 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；
- a 6) 4-(3, 5-ビス(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベン 50

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

b 1) 4- (5- (4-クロロフェニル) - 3- (5-クロロ-2-チエニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド； 10

b 2) 4- (4-クロロ-3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド；

b 3) 4- [5- (4-クロロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

b 4) 4- [5-フェニル-3- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

b 5) 4- [5- (4-フルオロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

b 6) 4- [5- (4-メトキシフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド； 20

b 7) 4- [5- (4-クロロフェニル) - 3- (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

b 8) 4- [5- (4-メチルフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

b 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) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

b 10) 4- [3- (ジフルオロメチル) - 5- (4-メチルフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

c 1) 4- [3- (ジフルオロメチル) - 5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド； 30

c 2) 4- [3- (ジフルオロメチル) - 5- (4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

c 3) 4- [3-シアノ-5- (4-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

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

c 6) 4- [4-クロロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド； 40

c 7) 4- [5- (4-クロロフェニル) - 3- (ヒドロキシメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

c 8) 4- [5- (4- (N, N-ジメチルアミノ) フェニル) - 3- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド；

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] ヘプツ-5-エン；

c 10) 4- [6- (4-フルオロフェニル) スピロ [2. 4] ヘプツ-5-エン-5-イル] ベンゼンスルホンアミド；

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 50

- ロ [3, 4] オクツ-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] ヘプツ-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] ヘプツ-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] ヘプツ-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] ヘプツ-5-エン;
- d 6) 4-[6-(3, 4-ジクロロフェニル)スピロ [2, 4] ヘプツ-5-エン-5-イル]ベンゼンスルホンアミド; 10
- 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;
- 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; 20
- 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;
- 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; 30
- 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;
- f 1) 2-プロモ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-ピリジン-3-カルボニトリル; 40
- 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)-1H-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)-1H-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)-1H-イミダゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;
- 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)] 50

- 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;
 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;
 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]-1 H-イミダゾール;
 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 8) 2-(4-メチルフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-トリフルオロメチル-1 H-イミダゾール;
 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;
 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;
 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;
 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-アシル-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;
 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) [4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸エチル;
- 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)-1H-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;
- 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)-1H-ピラゾール;
- i 6) 5-(4-フルオロフェニル)-4-(メチルスルホニルフェニル)-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール;
- 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)-1H-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;
- 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;
- j 1) 2-ブromo-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;
- 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-フェニルイソオキサゾール;
- j 5) 4-[3-エチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド;
- j 6) 4-[5-ジフルオロメチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド;
- j 7) 4-[5-ヒドロキシメチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド;
- j 8) 4-[5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;

10

20

30

40

50

- 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 ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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) 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキサゾール - 2 - イル] - 2 - ベンジル - 酢酸エチル ;
- 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 - (t - ブチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキサゾール ;
- 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 ;
- 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 - オキサゾール] 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 ;
- 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 10) 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 ;
- 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 -

10

20

30

40

50

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；

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；

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； 10

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；

n 10) 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；

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； 20

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；

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；

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； 30

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；

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；

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； 40

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；

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； 50

- 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 ;
- 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 ;
- 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romo-2-トリフルオロメチル - 2 H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸 ;
- 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 ;
- 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-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 ;
- 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(5H))-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 ;
- 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-フェニルイソオキサゾール-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-フェニルイソオキサゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 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

10

20

30

40

50

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；

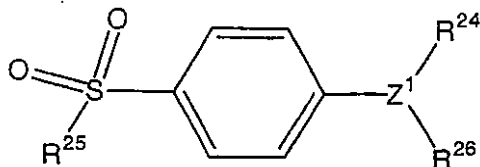
あるいはその医薬的に許容できる塩またはプロドラッグ。

【0067】

本発明のさらに好ましい態様において、シクロオキシゲナーゼ阻害薬は一般式 V I I で表わされる三環系シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬のクラスから選択できる：

【0068】

【化 9】



VII

10

【0069】

式中：

Z^1 は、部分不飽和または不飽和複素環式環および部分不飽和または不飽和炭素環式環よりなる群から選択され；

$R^{2,4}$ は、ヘテロサイクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールよりなる群から選択され、 $R^{2,4}$ は置換可能な位置においてアルキル、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 個以上の基で置換されていてもよく；

20

$R^{2,5}$ は、メチルまたはアミノよりなる群から選択され；

$R^{2,6}$ は、下記のものから選択される基よりなる群から選択され：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、ヘテロサイクリルオキシ、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、ヘテロサイクリル、シクロアルケニル、アラールキル、ヘテロサイクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラールキルカルボニル、アラールケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラールキルチオアルキル、アラールコキシアルキル、アルコキシアラールコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N-アリールアミノカルボニル、N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N-アリールアミノ、N-アラールキルアミノ、N-アルキル-N-アラールキルアミノ、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-アラールキルアミノアルキル、N-アルキル-N-アラールキルアミノアルキル、N-アルキル-N-アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラールコキシ、アリールチオ、アラールキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N-アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、N-アルキル-N-アリールアミノスルホニル；

30

40

あるいはそのプロドラッグ。

【0070】

本発明の好ましい態様において、前記の式 V I I で表わされるシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は表 2 に示す化合物群から選択される。この表にはセレコキシブ (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含まれる。

50

【0071】

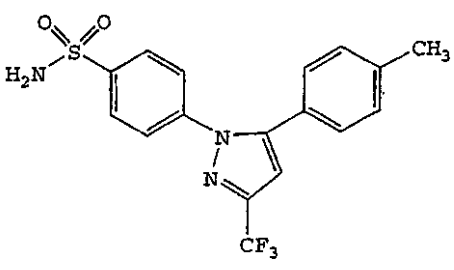
前記のCox-2選択的阻害薬の特定の例についての情報はさらに下記にある：セレコキシブ(CAS RN 169590-42-5、C-2779、SC-58653、およびUSP5, 466, 823)；デラコキシブ(CAS RN 169590-41-4)；ロフェコキシブ(CAS RN 162011-90-7)；化合物B-24(USP5, 840, 924)；化合物B-26(WO00/25779)；およびエトリコキシブ(CAS RN 202409-33-4、MK-663、SC-86218、およびWO98/03484)。

【0072】

【表6】

10

表2. 三環系Cox-2選択的阻害薬の例

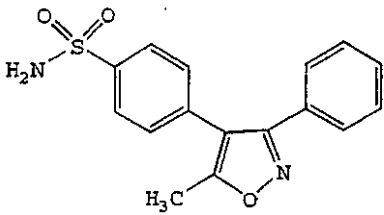
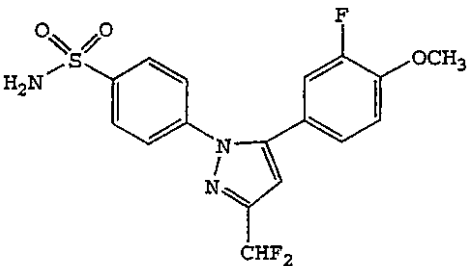
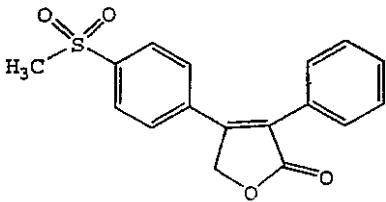
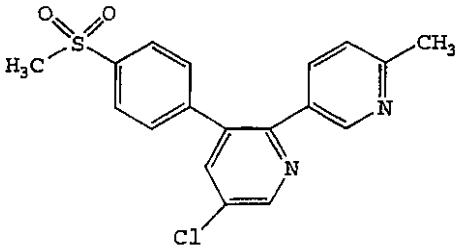
化合物番号	構造式
B-18	

20

【0073】

【表7】

30

化合物番号	構造式
B-19	
B-20	
B-21	
B-22	

10

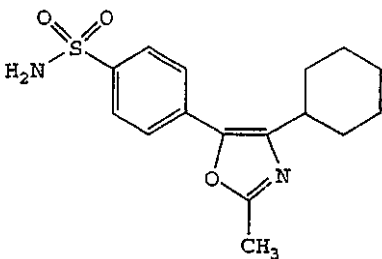
20

30

40

【 0 0 7 4 】

【 表 8 】

化合物番号	構造式
B-23	

10

【0075】

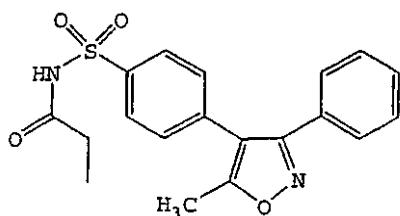
本発明のより好ましい態様において、Cox-2 選択的阻害薬はセレコキシブ、ロフェコキシブおよびエトリコキシブよりなる群から選択される。

本発明の好ましい態様においては、B-24 に示す構造をもつパレコキシブ（たとえばUSP5, 932, 598 参照）をシクロオキシゲナーゼ阻害薬源として有利に使用できる。これは三環系シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬バルデコキシブB-19（たとえばUSP5, 633, 272 参照）の療法有効なプロドラッグである。

20

【0076】

【化10】



B-24

30

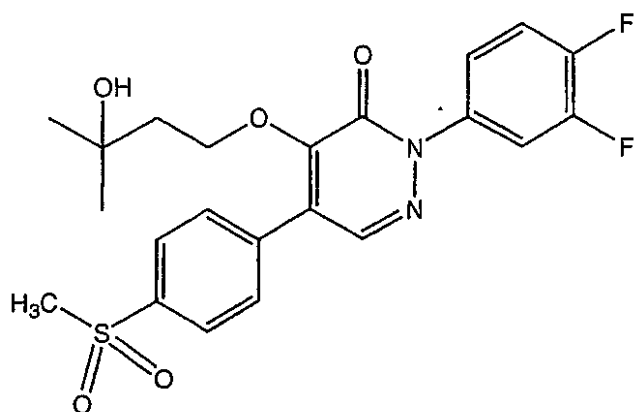
【0077】

好ましい形のパレコキシブはパレコキシブナトリウムである。

本発明の他の好ましい態様においては、先に国際特許出願公開WO00/24719 に記載された式B-25をもつ化合物ABT963が、有利に使用できる他の三環系シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬である。

【0078】

【化11】



B-25

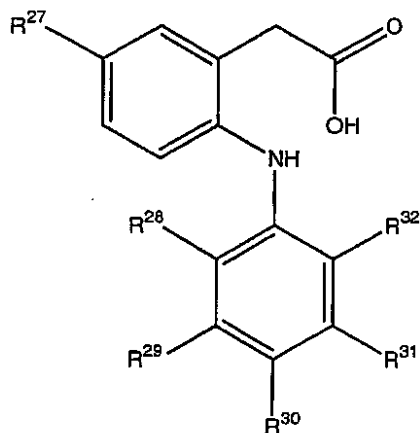
10

【0079】

本発明の他の態様において、シクロオキシゲナーゼ阻害薬は、一般構造式VIIで表わされるフェニル酢酸誘導体クラスのシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬から選択できる：

【0080】

【化12】



VIII

20

30

【0081】

式中：

R^{27} は、メチル、エチルまたはプロピルであり；

R^{28} は、クロロまたはフルオロであり；

R^{29} は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R^{30} 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；

R^{31} は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R^{32} は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであり；

ただし R^{27} がエチルであり、かつ R^{30} がHである場合、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} および R^{31} がすべてがフルオロであることはない。

40

【0082】

WO99/11605に記載されるフェニル酢酸誘導体系のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬は、式VIIに示す構造をもつ下記の化合物である：

R^{27} は、エチルであり；

R^{28} および R^{30} は、クロロであり；

R^{29} および R^{31} は、水素であり；

R^{32} は、メチルである。

【0083】

50

フェニル酢酸誘導体系の他のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬は、式VIIIIに示す構造をもつ下記の化合物である：

R^{27} は、プロピルであり；
 R^{28} および R^{30} は、クロロであり；
 R^{29} および R^{31} は、メチルであり；
 R^{32} は、エチルである。

【0084】

WO02/20090に記載される他のフェニル酢酸誘導体系のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬は、COX-189と呼ばれ（ルミラコキシブ（lumiracoxib）とも呼ばれる）、CAS登録番号220991-20-8をもち、式VIIIIに示す構造をもつ下記の化合物である： 10

R^{27} は、メチルであり；
 R^{28} は、フルオロであり；
 R^{32} は、クロロであり；
 R^{29} 、 R^{30} および R^{31} は、水素である。

【0085】

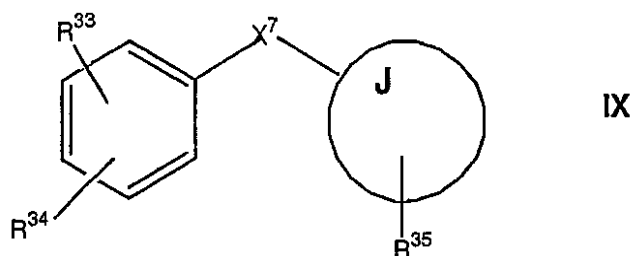
式VIIIIに示すものと類似の構造をもち、本発明のCOX-2選択的阻害薬として使用できる化合物がUSP6,310,099、6,291,523および5,958,978に記載されている。

【0086】

本発明に使用できる他のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬は、式IXに示す一般構造をもつ。式中のJ基は炭素環または複素環である。好ましい態様は下記の構造をもつ： 20

【0087】

【化13】



30

【0088】

式中：

XはOであり；Jは1-フェニルであり； R^{33} は2-NHSO₂CH₃であり； R^{34} は4-NO₂であり；かつ R^{35} 基はない（ニメスリド（nimesulide））；および

XはOであり；Jは1-オキソインデン-5-イルであり； R^{33} は2-Fであり； R^{34} は4-Fであり；かつ R^{35} は6-NHSO₂CH₃である（フロスリド（florusulide））；および 40

XはOであり；Jはシクロヘキシルであり； R^{33} は2-NHSO₂CH₃であり； R^{34} は5-NO₂であり；かつ R^{35} 基はない（NS-398）；および

XはSであり；Jは1-オキソインデン-5-イルであり； R^{33} は2-Fであり； R^{34} は4-Fであり；かつ R^{35} は6-N⁻SO₂CH₃・Na⁺である（L-745337）；および

XはSであり；Jはチオフェン-2-イルであり； R^{33} は4-Fであり； R^{34} 基はなく；かつ R^{35} は5-NHSO₂CH₃である（RWJ-63556）；および

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； R^{33} は3-Fであり； R^{34} は4-Fであり；かつ R^{35} は4-(p-SO₂CH₃)C₆H₄である（L-784512）。 50

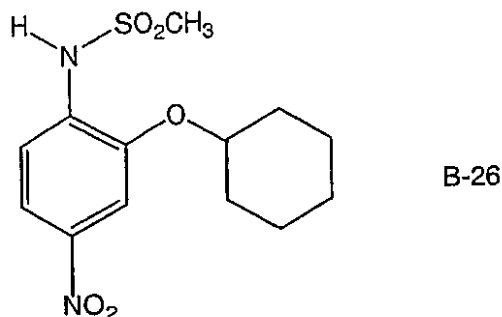
【0089】

式B-26に示す構造をもつCox-2選択的阻害薬N-(2-シクロヘキシルオキシニトロフェニル)メタンсульホンアミド(NS-398、CAS RN 123653-11-2)の用途についての情報はさらに、たとえば下記に記載されている：Yoshimi, N. et al., Japanese J. Cancer Res., 90(4): 406-412 (1999); Falgoutyret, J.-P. et al., Science Spectra: http://www.gbhap.com/Science_Spectra/20-1-article.htm (06/06/2001)において得られる；およびIwata, K. et al., Jpn. J. Pharmacol., 75(2): 191-194 (1997)。

【0090】

10

【化14】



20

【0091】

イヌ炎症モデルにおけるシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬RWJ 63556の抗炎症活性の評価が、Kirchner et al., J Pharmacol Exp Ther 282, 1094-1101 (1997)に記載されている。

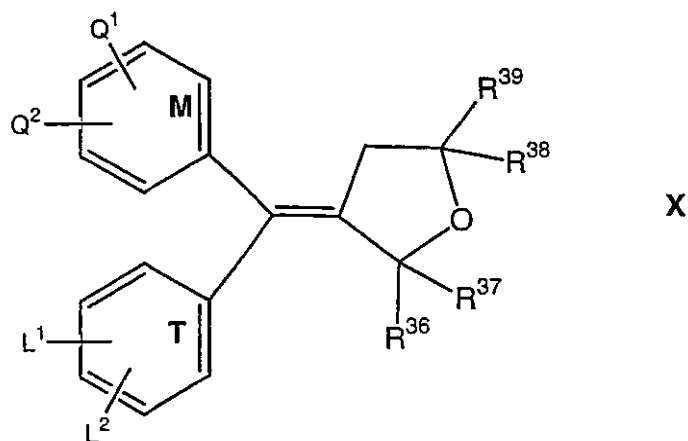
【0092】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,180,651に記載されるジアリールメチリデンフラン誘導体が含まれる。そのようなジアリールメチリデンフラン誘導体は下記の式Xに示す一般式をもつ：

【0093】

【化15】

30



40

【0094】

式中：

環TおよびMは、独立して下記のものであり：

フェニル基、

ナフチル基、

5もしくは6個の員子を含み、1～4個の異種原子をもつ複素環から誘導される基、または

50

3～7個の炭素原子をもつ飽和炭化水素環から誘導される基；

置換基 Q^1 、 Q^2 、 L^1 または L^2 のうち少なくとも1つは下記のものであり；

—S(O)_n—R基（ここでnは0、1もしくは2の整数であり、Rは1～6個の炭素原子をもつ低級アルキル基もしくは1～6個の炭素原子をもつ低級ハロアルキル基）または—SO₂NH₂基；

パラ位に存在し、

他のものは独立して下記のものであり；

水素原子、

ハロゲン原子、

1～6個の炭素原子をもつ低級アルキル基、

トリフルオロメチル基、または

1～6個の炭素原子をもつ低級O—アルキル基；

あるいは

Q^1 と Q^2 、または L^1 と L^2 はメチレンジオキシ基であり；

R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} および R^{39} は独立して下記のものであり；

水素原子、

ハロゲン原子、

1～6個の炭素原子をもつ低級アルキル基、

1～6個の炭素原子をもつ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よりなる群から選択される芳香族基；

あるいは

R^{36} と R^{37} 、または R^{38} と R^{39} は酸素原子であり、

あるいは

R^{36} と R^{37} 、または R^{38} と R^{39} は、それらが結合している炭素原子と一緒に3～7個の炭素原子をもつ飽和炭化水素環を形成している；

あるいはその異性体またはプロドラッグ。

【0095】

この化合物群に含まれ、本発明においてシクロオキシゲナーゼ2選択的阻害薬として使用できる具体的な物質には、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、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含まれる。

【0096】

本発明において有用なシクロオキシゲナーゼ2選択的阻害薬には、下記のものが含まれる：ダルブフェロン(darbufelone)(Pfizer)、CS—502(三共)、LAS34475(Almirall Profesfarma)、LAS34555(Almirall Profesfarma)、S—33516(Servier)、SD8381(Pharmacia、USP6, 034, 256に記載)、BMS—347070(Bristol Myers Squibb、USP6, 180, 651に記載)、MK—966(Merck)、L—783003(Merck)、T—614(富山)、D—1367(Chiroscience)、L—748731(Merck)、CT3(Atlantic Pharmaceutical)、CGP—28238(Novartis)、BF—389(Biofor/Scherrer)、GR—253035(Glaxo Wellcome)、6—ジオキソ—9H—プリン—8—イル—ケイ皮酸(Glaxo Wellcome)、およびS—2474(塩野義)。

【0097】

前記S—33516についての情報は、Current Drugs Headline News、<http://www.current-drugs.com/NEWS/Inflam1.htm>、10/04/2001において得られる。そこには、S—33516がシクロオキシゲナーゼ1およびシクロオキシゲナーゼ2に対してそれぞれ0.1および0.001mMのIC₅₀をもつテト

10

20

30

40

50

ラヒドロイソインデ誘導体であると報告されている。ヒト全血において S-33516 は $ED_{50} = 0.39 \text{ mg/kg}$ をもつと報告された。

【0098】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として作用しうる化合物には、1 個以上のリンカーに共有結合した 2～10 個のリガンドを含む多結合性化合物が含まれる；USP 6, 395, 724 に記載。

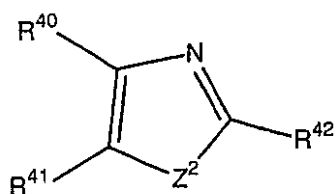
【0099】

シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬として作用しうる化合物には、USP 6, 077, 868 に記載される共役リノール酸が含まれる。

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として作用しうる物質には、USP 5, 994, 381 および 6, 362, 209 に記載される複素環式芳香族オキサゾール化合物が含まれる。そのような複素環式芳香族オキサゾール化合物は、下記の式 XI に示す式をもつ：

【0100】

【化16】



XI

20

【0101】

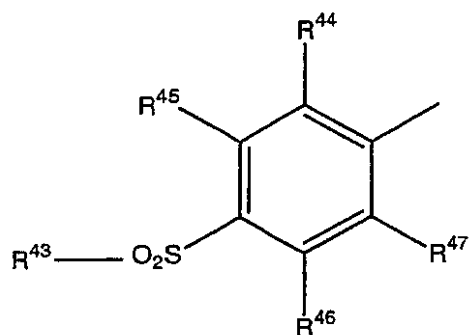
式中：

Z^2 は、酸素原子であり；

R^{40} および R^{41} のうち一方は次式の基であり：

【0102】

【化17】



30

【0103】

ここで：

R^{43} は、低級アルキル、アミノまたは低級アルキルアミノであり；

R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} および R^{47} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシまたはアミノであり、ただし R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} および R^{47} のうち少なくとも 1 つは水素原子でなく、他は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい複素環式基または置換されていてもよいアリールであり；

R^{30} は、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである；

ならびにその医薬的に許容できる塩。

【0104】

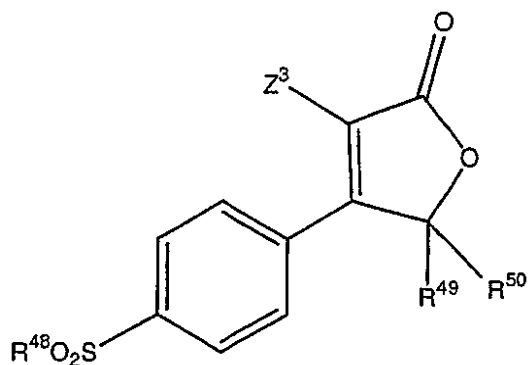
本発明の方法および組成物に有用な Cox-2 選択的阻害薬には、USP 6, 080, 876 および 6, 133, 292 に記載され、式 XII により記載される化合物を含めるこ

50

とができる：

【0105】

【化18】



XII

10

【0106】

式中：

Z³ は、下記よりなる群から選択され：

(a) 直鎖または分枝鎖 C₁ - 6 アルキル、

(b) 直鎖または分枝鎖 C₁ - 6 アルコキシ、

(c) 非置換、モノー、ジーまたはトリー置換されたフェニルまたはナフチル；置換基は 20
下記よりなる群から選択される：

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C₁ - 3 アルコキシ、

(4) CN、

(5) C₁ - 3 フルオロアルキル、

(6) C₁ - 3 アルキル、

(7) -CO₂H；

R⁴⁸ は、NH₂ および CH₃ よりなる群から選択され；

R⁴⁹ は、下記よりなる群から選択され：

30

非置換または C₃ - 6 シクロアルキル置換 C₁ - 6 アルキル、および C₃ - 6 シクロアル
キル；

R⁵⁰ は、下記よりなる群から選択され：

非置換または 1、2 もしくは 3 個のフッ素原子で置換された C₁ - 6 アルキル、および
C₃ - 6 シクロアルキル；

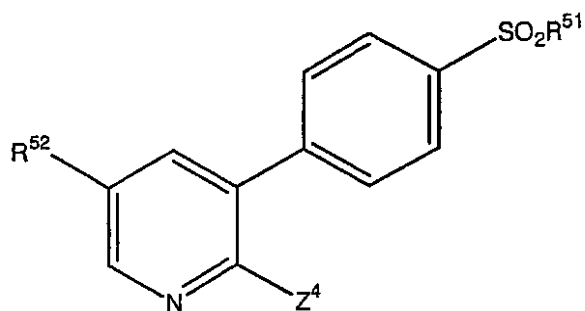
ただし R⁴⁹ と R⁵⁰ は同一ではない。

【0107】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 369, 40
275、6, 127, 545、6, 130, 334、6, 204, 387、6, 071, 936、6, 001, 843 および 6, 040, 450 に記載され、式 XIII により記
載される一般式をもつピリジン類が含まれる：

【0108】

【化19】



XIII

【0109】

10

式中：

R^{5 1} は、下記よりなる群から選択され：

- (a) CH₃、
- (b) NH₂、
- (c) NHC(O)CF₃、
- (d) NHCH₃；

Z⁴ は、モノー、ジーまたはトリー置換されたフェニルまたはピリジル（またはそのN-オキシド）であり、置換基は下記よりなる群から選択され：

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) C₁₋₆ アルコキシ、
- (d) C₁₋₆ アルキルチオ、
- (e) CN、
- (f) C₁₋₆ アルキル、
- (g) C₁₋₆ フルオロアルキル、
- (h) N₃、
- (i) -CO₂R^{5 3}、
- (j) ヒドロキシ、
- (k) -C(R^{5 4})(R^{5 5})-OH、
- (l) -C₁₋₆ アルキル-CO₂-R^{5 6}、
- (m) C₁₋₆ フルオロアルコキシ；

20

R^{5 2} は、下記よりなる群から選択され：

- (a) ハロ、
- (b) C₁₋₆ アルコキシ、
- (c) C₁₋₆ アルキルチオ、
- (d) CN、
- (e) C₁₋₆ アルキル、
- (f) C₁₋₆ フルオロアルキル、
- (g) N₃、
- (h) -CO₂R^{5 7}、
- (i) ヒドロキシ、
- (j) -C(R^{5 8})(R^{5 9})-OH、
- (k) -C₁₋₆ アルキル-CO₂-R^{6 0}、
- (l) C₁₋₆ フルオロアルコキシ、
- (m) NO₂、
- (n) NR^{6 1}R^{6 2}、および
- (o) NHCOR^{6 3}；

30

40

R^{5 3}、R^{5 4}、R^{5 5}、R^{5 6}、R^{5 7}、R^{5 8}、R^{5 9}、R^{6 0}、R^{6 1}、R^{6 2}、R^{6 3} は、それぞれ独立して下記よりなる群から選択され：

- (a) 水素、および

50

(b) $C_1 - C_6$ アルキル；

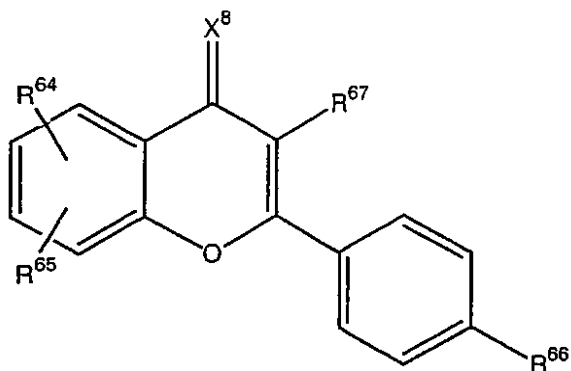
あるいは、 R^{54} と R^{55} 、 R^{58} と R^{59} 、または R^{61} と R^{62} は、それらが結合している原子と一緒に 3、4、5、6 または 7 原子の飽和単環式環を形成している。

【0110】

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,340,694 に記載されるジアリールベンゾピラン誘導体が含まれる。そのようなジアリールベンゾピラン誘導体は下記の式 XIV に示す一般式をもつ：

【0111】

【化20】



XIV

10

20

【0112】

式中：

R^8 は、酸素または硫黄原子であり；

R^{64} および R^{65} は、互いに同一または異なり、独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ 低級アルキル基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、ニトリル基またはカルボキシ基であり；

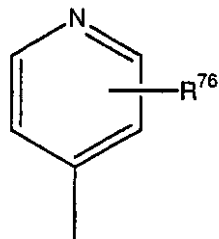
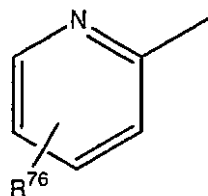
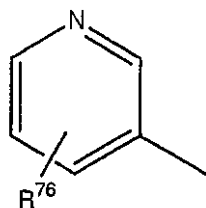
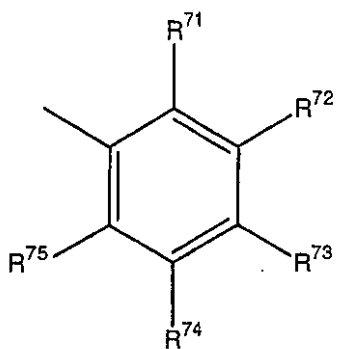
R^{66} は、式 $S(O)_n R^{68}$ の基（式中、 n は 0～2 の整数であり、 R^{68} は水素原子、 $C_1 - C_6$ 低級アルキル基である）、または式 $NR^{69}R^{70}$ の基（式中、 R^{69} および R^{70} は互いに同一または異なり、独立して水素原子、または $C_1 - C_6$ 低級アルキル基である）であり；

30

R^{67} は、オキサゾリル、ベンゾ [b] チエニル、フラニル、チエニル、ナフチル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、ベンゾフラニル、ピラゾリル、 $C_1 - C_6$ 低級アルキル基で置換されたピラゾリル、インダニル、ピラジニル、または下記の構造式で表わされる置換された基であり：

【0113】

【化21】



10

【0114】

R⁷¹ ~ R⁷⁵ は、互いに同一または異なり、独立して水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ 低級アルキル基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、式 S(O)_n R⁶⁸ の基、式 N R⁶⁹ R⁷⁰ の基、トリフルオロメトキシ基、ニトリル基、カルボキシ基、アセチル基、またはホルミル基であり；ここで n、R⁶⁸、R⁶⁹ および R⁷⁰ は、前記 R⁶⁶ により定めたものと同じ意味をもち；

20

R⁷⁶ は、水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ 低級アルキル基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、またはアセチル基である。

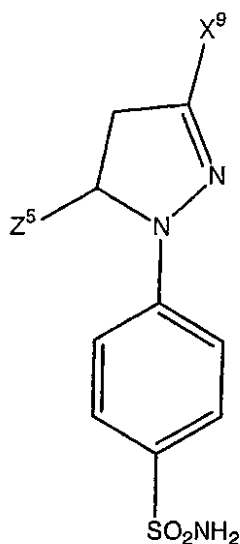
【0115】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 376, 519 に記載される 1-(4-スルファミルアリール)-3-置換-5-アリアル-2-ピラズリンが含まれる。そのような 1-(4-スルファミルアリール)-3-置換-5-アリアル-2-ピラズリンは下記の式 XV に示す式をもつ：

30

【0116】

【化22】



XV

40

50

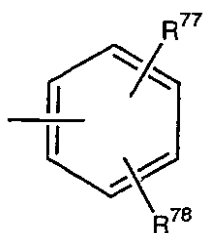
【0117】

式中：

R^9 は、 $C_1 - C_6$ トリハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル； $C_1 - C_6$ アルキル；および置換またはジ置換されていてもよい式XVIのフェニル基よりなる群から選択され：

【0118】

【化23】



XVI

10

【0119】

R^{77} および R^{78} は、独立して水素、ハロゲン、好ましくは塩素、フッ素および臭素；ヒドロキシル；ニトロ； $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル； $C_1 - C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1 - C_3$ アルコキシ；カルボキシ； $C_1 - C_6$ トリハロアルキル、好ましくはトリハロメチル、最も好ましくはトリフルオロメチル；およびシアノよりなる群から選択され；

20

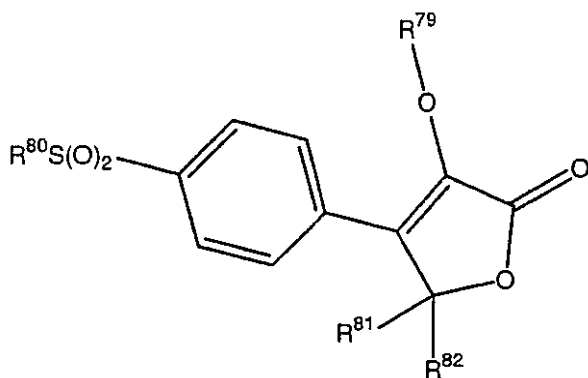
Z^5 は、置換および非置換アリールよりなる群から選択される。

【0120】

本発明のシクロオキシゲナーゼ2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 153, 787に記載される複素環化合物が含まれる。そのような複素環化合物は下記の式XVIIおよびXVII Iに示す一般式をもつ：

【0121】

【化24】



XVII

30

【0122】

式中：

R^{79} は、モノー、ジーまたはトリー置換された $C_1 - C_{12}$ アルキル、あるいはモノー、または非置換またはモノー、ジーもしくはトリー置換された直鎖または分枝鎖 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、あるいは非置換またはモノー、ジーもしくはトリー置換された直鎖または分枝鎖 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、あるいは非置換またはモノー、ジーもしくはトリー置換された $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、あるいは非置換またはモノー、ジーもしくはトリー置換された $C_5 - C_{12}$ シクロアルキニルであり、置換基は下記よりなる群から選択され：

40

(a) ハロ；F、Cl、BrおよびIから選択される、

(b) OH、

(c) CF_3 、

(d) $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

50

(e) = O、

(f) ジオキソラン、

(g) CN；

R^{80} は、下記よりなる群から選択され：

(a) CH_3 、

(b) NH_2 、

(c) $NHC(O)CF_3$ 、

(d) $NHCH_3$ ；

R^{81} および R^{82} は、独立して下記よりなる群から選択され：

(a) 水素、

(b) C_{1-10} アルキル；

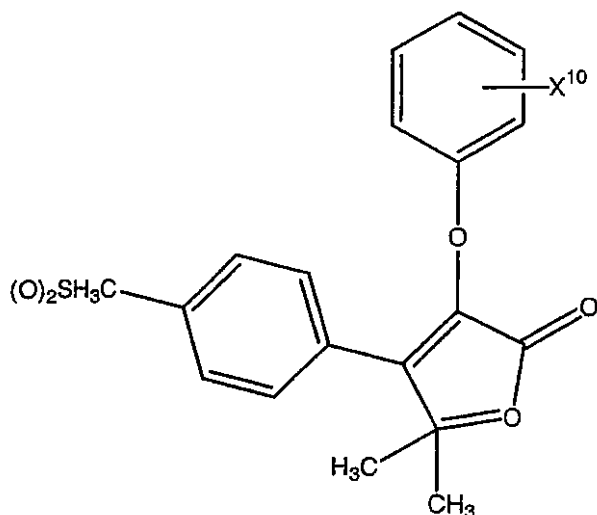
あるいは R^{81} と R^{82} は、それらが結合している炭素と一緒に 3、4、5、6 または 7 原子の飽和単環式炭素環を形成している。

【0123】

式 XVIII は下記のものである：

【0124】

【化25】



XVIII

【0125】

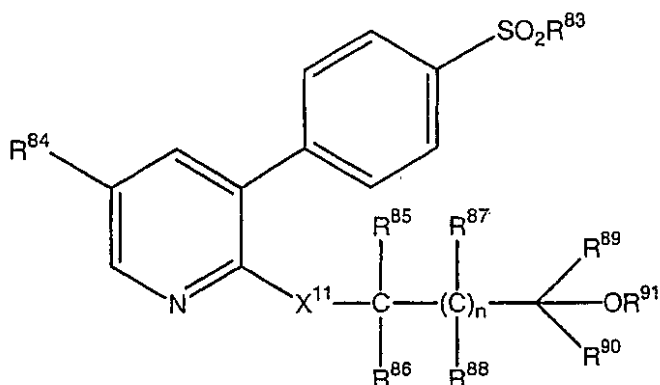
式中：

X^{10} は、フルオロまたはクロロである。

本発明のシクロオキシゲナーゼ選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,046,217に記載される2,3,5-トリ置換ピリジンが含まれる。そのようなピリジン類は下記の式 XIX に示す一般式をもつ：

【0126】

【化26】



XIX

10

20

30

40

50

【0127】

またはその医薬的に許容できる塩；

式中：

X^{11} は、下記よりなる群から選択され：

- (a) O、
- (b) S、
- (c) 結合；

n は 0 または 1 であり；

R^{83} は、下記よりなる群から選択され：

- (a) CH_3 、
- (b) NH_2 、
- (c) $NHC(O)CF_3$ ；

R^{84} は、下記よりなる群から選択され：

- (a) ハロ、
- (b) C_{1-6} アルコキシ、
- (c) C_{1-6} アルキルチオ、
- (d) CN、
- (e) C_{1-6} アルキル、
- (f) C_{1-6} フルオロアルキル、
- (g) N_3 、
- (h) $-CO_2R^{92}$ 、
- (i) ヒドロキシ、
- (j) $-C(R^{93})(R^{94})-OH$ 、
- (k) $-C_{1-6}$ アルキル- CO_2-R^{95} 、
- (l) C_{1-6} フルオロアルコキシ、
- (m) NO_2 、
- (n) $NR^{96}R^{97}$ 、
- (o) $NHCOR^{98}$ ；

$R^{85} \sim R^{98}$ は、独立して下記よりなる群から選択され：

- (a) 水素、
- (b) C_{1-6} アルキル；

あるいは R^{85} と R^{89} 、または R^{89} と R^{90} は、それらが結合している原子と一緒に 3、4、5、6 または 7 原子の炭素環式環を形成し、あるいは R^{85} と R^{87} は結合して結合を形成している。

【0128】

式 XIX の Co_x-2 選択的阻害薬の好ましい 1 態様は、 X が結合であるものである；

式 XIX の Co_x-2 選択的阻害薬の好ましい他の態様は、 X が O であるものである；

式 XIX の Co_x-2 選択的阻害薬の好ましい他の態様は、 X が S であるものである；

式 XIX の Co_x-2 選択的阻害薬の好ましい他の態様は、 R^{83} が CH_3 であるものである；

式 XIX の Co_x-2 選択的阻害薬の好ましい他の態様は、 R^{84} が ハロ または C_{1-6} フルオロアルキルであるものである。

【0129】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 329, 421 に記載されるジアリール二環式複素環化合物が含まれる。そのようなジアリール二環式複素環化合物は下記の式 XX に示す一般式をもつ：

【0130】

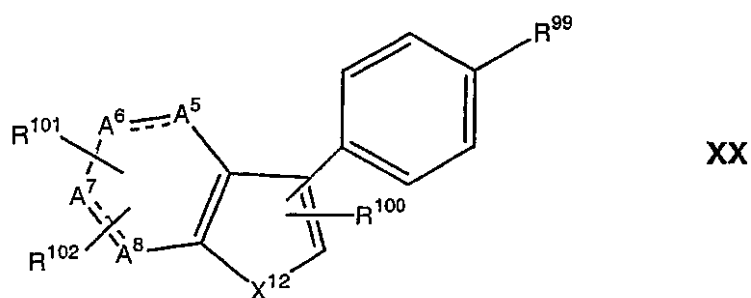
【化 27】

10

20

30

40



【0131】

10

およびその医薬的に許容できる塩；

式中：

$-A^5 = A^6 - A^7 = A^8 -$ は、下記よりなる群から選択され：

【0132】

【化28】

- (a) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (b) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (c) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-$
- (d) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$
 $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (e) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (f) $-\text{C}(\text{R}^{105})_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{105})_2-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{C}(\text{R}^{105})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{105})_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- (g) $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (h) $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (i) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
- (j) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$,
- (k) $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$,
- (l) $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
- (m) $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$,
- (n) $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$,
- (o) $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}-$,
- (p) $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$,
- (q) $-\text{CH}=\text{N}-\text{S}-$, および
- (r) $-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$;

20

30

40

【0133】

R^{99} は、下記よりなる群から選択され：

【0134】

50

【化 2 9】

- (a) $S(O)_2 CH_3$,
 (b) $S(O)_2 NH_2$,
 (c) $S(O)_2 NHCOCF_3$,
 (d) $S(O)(NH)CH_3$,
 (e) $S(O)(NH)NH_2$,
 (f) $S(O)(NH)NHCOCF_3$,
 (g) $P(O)(CH_3)OH$, および
 (h) $P(O)(CH_3)NH_2$;

10

【0 1 3 5】

$R^{1\ 0\ 0}$ は、下記よりなる群から選択され：

- (a) C_{1-6} アルキル、
 (b) C_{3-7} シクロアルキル、
 (c) モノーまたはジー置換されたフェニルまたはナフチル；置換基は下記よりなる群から選択される：

20

- (1) 水素、
 (2) ハロ；F、Cl、Br、Iを含む、
 (3) C_{1-6} アルコキシ、
 (4) C_{1-6} アルキルチオ、
 (5) CN、
 (6) CF_3 、
 (7) C_{1-6} アルキル、
 (8) N_3 、
 (9) $-CO_2H$ 、

30

- (10) $-CO_2-C_{1-4}$ アルキル、
 (11) $-C(R^{1\ 0\ 3})(R^{1\ 0\ 4})-OH$ 、
 (12) $-C(R^{1\ 0\ 3})(R^{1\ 0\ 4})-O-C_{1-4}$ アルキル、および
 (13) $-C_{1-6}$ アルキル- $CO_2-R^{1\ 0\ 5}$ ；

(d) モノーまたはジー置換されたヘテロアリール；ヘテロアリールは5原子の単環式芳香環であり、この環は1個の異種原子S、OまたはNをもち、さらに1、2または3個のN原子を含むことができ；あるいはヘテロアリールは6原子の単環式環であり、この環は1個の異種原子Nをもち、さらに1、2、3または4個のN原子を含むことができ；置換基は下記よりなる群から選択される：

40

- (1) 水素、
 (2) ハロ；フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む、
 (3) C_{1-6} アルキル、
 (4) C_{1-6} アルコキシ、
 (5) C_{1-6} アルキルチオ、
 (6) CN、
 (7) CF_3 、
 (8) N_3 、
 (9) $-C(R^{1\ 0\ 3})(R^{1\ 0\ 4})-OH$ 、および
 (10) $-C(R^{1\ 0\ 3})(R^{1\ 0\ 4})-O-C_{1-4}$ アルキル；

(e) (d) のベンゾ縮合類似体を含むベンゾヘテロアリール；

$R^{1\ 0\ 1}$ および $R^{1\ 0\ 2}$ は、 $-A^5 = A^6 - A^7 = A^8 -$ のいずれかの位置にある置換基であり、独立して下記よりなる群から選択され：

50

- (a) 水素、
- (b) CF_3 、
- (c) CN 、
- (d) C_{1-6} アルキル、
- (e) $-\text{Q}^3$; Q^3 は Q^4 、 CO_2H 、 $\text{C}(\text{R}^{103})(\text{R}^{104})\text{OH}$ である、
- (f) $-\text{O}-\text{Q}^4$ 、
- (g) $-\text{S}-\text{Q}^4$ 、および
- (h) 下記のもので置換されていてもよい：
 - (1) $-\text{C}_{1-5}$ アルキル- Q^3 、
 - (2) $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキル- Q^3 、
 - (3) $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ アルキル- Q^3 、
 - (4) $-\text{C}_{1-3}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル- Q^3 、
 - (5) $-\text{C}_{1-3}$ アルキル- $\text{S}-\text{C}_{1-3}$ アルキル- Q^3 、
 - (6) $-\text{C}_{1-5}$ アルキル- $\text{O}-\text{Q}^4$ 、
 - (7) $-\text{C}_{1-5}$ アルキル- $\text{S}-\text{Q}^4$;

10

アルキル鎖上に置換基があり、置換基は C_{1-3} アルキルであり、 Q^3 は Q^4 、 CO_2H 、 $\text{C}(\text{R}^{103})(\text{R}^{104})\text{OH}$ であり、 Q^4 は $\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、テトラゾリル-5-イル、または $\text{C}(\text{R}^{103})(\text{R}^{104})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルであり；
 R^{103} 、 R^{104} および R^{105} は、それぞれ独立して下記よりなる群から選択され：

20

- (a) 水素、
- (b) C_{1-6} アルキル；

あるいは

R^{103} と R^{104} は、それらが結合している炭素と一緒に 3、4、5、6 または 7 原子の飽和単環式炭素環を形成し、あるいは同一炭素上の 2 個の R^{105} 基が結合して 3、4、5、6 または 7 原子の飽和単環式炭素環を形成し；

R^{106} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{107} は、水素、 C_{1-6} アルキルまたはアリールであり；

X^7 は、 O 、 S 、 NR^{107} 、 CO 、 $\text{C}(\text{R}^{107})_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^{107})(\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{107})=\text{C}(\text{R}^{107})-$ ； $-\text{C}(\text{R}^{107})=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{107})-$ である。

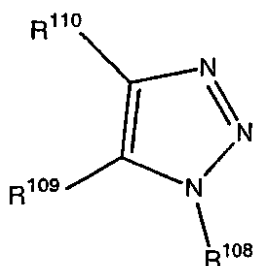
30

【0136】

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として作用しうる化合物には、USP 6, 239, 137 に記載される 5-アミノまたは置換アミノ 1, 2, 3-トリアゾール化合物の塩類が含まれる。そのような塩類は式 XXI のクラスの化合物である：

【0137】

【化30】



XXI

40

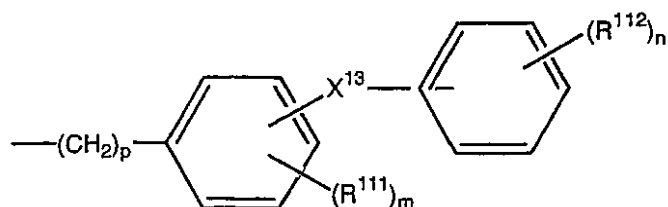
【0138】

式中：

R^{108} は、下記のものであり：

【0139】

【化31】



【0140】

pは0～2であり；mは0～4であり；nは0～5であり； X^{13} は、O、S、SO、SO₂、CO、CHCN、CH₂またはC=NR¹¹³であり、R¹¹³は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノまたはシアノであり；

R¹¹¹およびR¹¹²は、独立してハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルカノイル、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級カルボアルコキシ、トリフルオロメトキシ、アセトアミド、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、トリクロロビニル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、またはトリフルオロメチルスルホニルであり；R¹⁰⁹は、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、アセトアミド、アセトイミド、ウレイド、ホルムアミド、ホルムアミドまたはグアニジノであり；

R¹¹⁰は、カルバモイル、シアノ、カルバゾイル、アミジノまたはN-ヒドロキシカルバモイルであり；

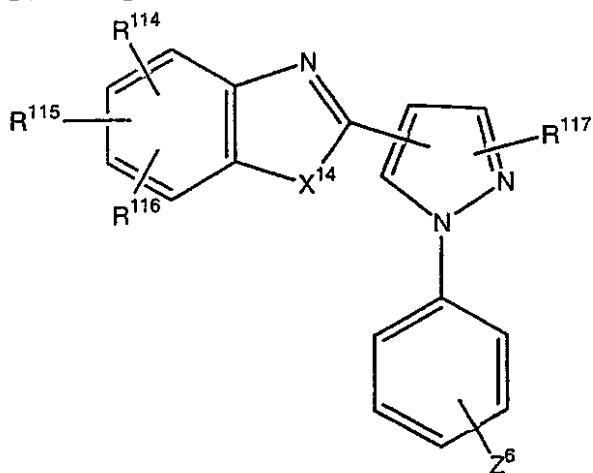
これらにおいて低級アルキル基、低級アルキル含有基、低級アルコキシ基および低級アルカノイル基は1～3個の炭素原子を含む。

【0141】

本発明のシクロオキシゲナーゼ2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 136, 831に記載されるピラゾール誘導体が含まれる。そのようなピラゾール誘導体は下記の式XXIIに示す式をもつ：

【0142】

【化32】



XXII

【0143】

式中：

R¹¹⁴は水素またはハロゲンであり；R¹¹⁵およびR¹¹⁶は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたは低級アルカノイルオキシであり；

R¹¹⁷は、低級ハロアルキルまたは低級アルキルであり；

X¹⁴は、硫黄、酸素またはNHであり；

Z⁶は、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニルまたはスルファモイルである；

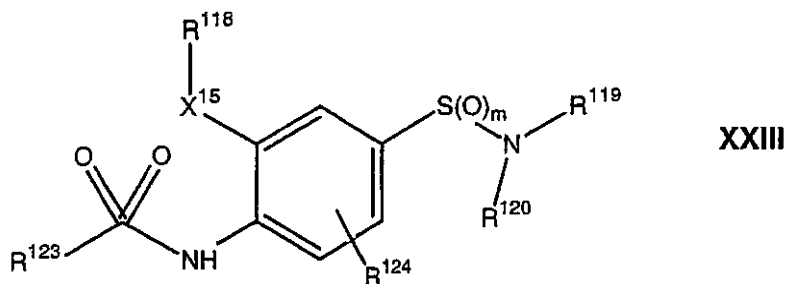
あるいはその医薬的に許容できる塩。

【0144】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 297, 282に記載されるベンゾスルホンアミドの置換誘導体が含まれる。そのようなベンゾスルホンアミド誘導体は下記の式XXIIIに示す式をもつ：

【0145】

【化33】



10

【0146】

式中：

X^{15} は、酸素、硫黄またはNHであり；

R^{118} は、置換されていなくてもよいアルキルまたはアルコシアルキル基（ハロゲン、アルコキシ、オキソまたはシアノでモノーもしくはポリ置換または混合置換されていてもよい）、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基（ハロゲン、アルキル、 CF_3 、シアノまたはアルコキシでモノーもしくはポリ置換または混合置換されていてもよい）であり；

20

R^{119} および R^{120} は、互いに独立して水素、ポリフッ素化されていてもよいアルキル基、アラルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または基 $(CH_2)_n - X^{16}$ を表わし；あるいは

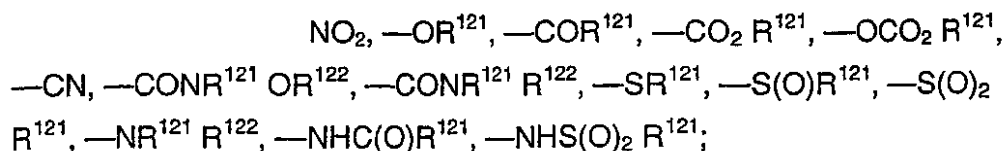
R^{119} および R^{120} は、N-原子と一緒に、1個以上の異種原子N、OまたはSを含む3～7員飽和、部分不飽和または完全不飽和複素環を表わし、これらはオキソ、アルキルアルキルアリールもしくはアリール基または基 $(CH_2)_n - X^{16}$ で置換されていてもよく；

X^{16} は、ハロゲン、

30

【0147】

【化34】



【0148】

を表わし；

nは、0～6の整数を表わし；

40

R^{123} は、直鎖または分枝鎖のアルキル基（1～10個のC-原子）、シクロアルキル基、アルキルカルボキシル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル基を表わし、これらはハロゲンまたはアルコキシでモノーもしくはポリ置換または混合置換されていてもよく；

R^{124} は、ハロゲン、ヒドロキシ、直鎖または分枝鎖のアルキル、アルコキシ、アシルオキシまたはアルキルオキシカルボニル基（1～6個のC-原子）を表わし、これらは下記のものによりモノーまたはポリ置換されていてもよい：ハロゲン、

【0149】

【化35】

NO_2 , $-\text{OR}^{121}$, $-\text{COR}^{121}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{121}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{121}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONR}^{121}$, $-\text{OR}^{122}$, $-\text{CONR}^{121}$, R^{122} , $-\text{SR}^{121}$, $-\text{S(O)R}^{121}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{121}$, $-\text{NR}^{121}\text{R}^{122}$, $-\text{NHC(O)R}^{121}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^{121}$,

【0150】

またはポリフルオロアルキル基；

R^{121} および R^{122} は、互いに独立して水素、アルキル、アラルキルまたはアリールを表わし； 10

m は、0～2の整数を表わす；

ならびにその医薬的に許容できる塩類。

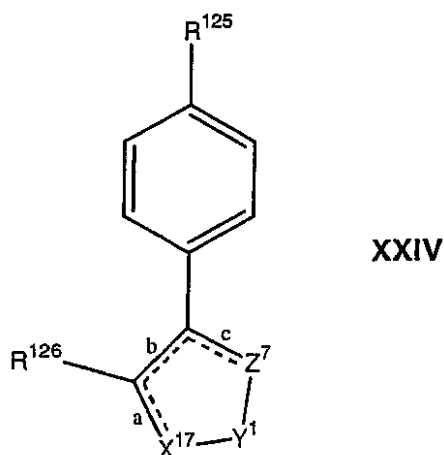
【0151】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 239, 173に記載される3-フェニル-4-(4(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン類が含まれる。そのような3-フェニル-4-(4(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン類は下記の式XXIVに示す式をもつ：

【0152】

【化36】

20



30

【0153】

またはその医薬的に許容できる塩類：

式中：

$\text{X}^{17} - \text{Y}^1 - \text{Z}^7$ は、下記よりなる群から選択され；

【0154】

【化37】

- (a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 (b) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 (c) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$,
 (d) $-\text{CR}^{129}(\text{R}^{129'})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
 (e) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^{129}(\text{R}^{129'})-$,
 (f) $-\text{CH}_2-\text{NR}^{127}-\text{CH}_2-$,
 (g) $-\text{CR}^{129}(\text{R}^{129'})-\text{NR}^{127}-\text{C}(\text{O})-$,
 (h) $-\text{CR}^{128}=\text{CR}^{128'}-\text{S}-$,
 (i) $-\text{S}-\text{CR}^{128}=\text{CR}^{128'}-$,
 (j) $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}-$,
 (k) $-\text{CH}=\text{N}-\text{S}-$,
 (l) $-\text{N}=\text{CR}^{128}-\text{O}-$,
 (m) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{N}-$,
 (n) $-\text{N}=\text{CR}^{128}-\text{NH}-$,
 (o) $-\text{N}=\text{CR}^{128}-\text{S}-$, and
 (p) $-\text{S}-\text{CR}^{128}=\text{N}-$,
 (q) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{127}-\text{CR}^{129}(\text{R}^{129'})-$,

10

20

【0155】

(r) $-\text{R}^{127}\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; ただし R^{127} は $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ではない;
 (s) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NR}^{127}-$; ただし R^{127} は $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ではない;
 この場合、サイド b は二重結合であり、サイド a および c は単結合である;
 $\text{X}^{127}-\text{Y}^{127}-\text{Z}^{127}$ は、下記よりなる群から選択され;

【0156】

【化38】

30

- (a) $=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=$, および
 (b) $=\text{CH}-\text{NR}^{127}-\text{CH}=$,
 (c) $=\text{N}-\text{S}-\text{CH}=$,
 (d) $=\text{CH}-\text{S}-\text{N}=$,
 (e) $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}=$,
 (f) $=\text{CH}-\text{O}-\text{N}=$,
 (g) $=\text{N}-\text{S}-\text{N}=$,
 (h) $=\text{N}-\text{O}-\text{N}=$,

40

【0157】

この場合、サイド a および c は二重結合であり、サイド b は単結合である;
 R^{125} は、下記よりなる群から選択され;

【0158】

【化39】

- (a) $\text{S}(\text{O})_2 \text{CH}_3$,
- (b) $\text{S}(\text{O})_2 \text{NH}_2$,
- (c) $\text{S}(\text{O})_2 \text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$,
- (d) $\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}_3$,
- (e) $\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NH}_2$,
- (f) $\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$,
- (g) $\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)\text{OH}$, および
- (h) $\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)\text{NH}_2$;

10

【 0 1 5 9 】

$\text{R}^{1\ 2\ 5}$ は、下記よりなる群から選択され；

- (a) C_{1-6} アルキル、
- (b) C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、および C_7 シクロアルキル、
- (c) モノ-、ジ-またはトリ-置換されたフェニルまたはナフチル；置換基は下記よりなる群から選択される；

20

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C_{1-6} アルコキシ、
- (4) C_{1-6} アルキルチオ、
- (5) CN 、
- (6) CF_3 、
- (7) C_{1-6} アルキル、
- (8) N_3 、
- (9) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (10) $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-\text{C}(\text{R}^{1\ 2\ 9})(\text{R}^{1\ 3\ 0})-\text{OH}$ 、
- (12) $-\text{C}(\text{R}^{1\ 2\ 9})(\text{R}^{1\ 3\ 0})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、および
- (13) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{CO}_2-\text{R}^{1\ 2\ 9}$ ；

30

(d) モノ-、ジ-またはトリ-置換ヘテロアリール；ヘテロアリールは5原子の単環式芳香環であり、この環は1個の異種原子S、OまたはNをもち、さらに1、2または3個のN原子を含むことができ；あるいはヘテロアリールは6原子の単環式環であり、この環は1個の異種原子Nをもち、さらに1、2、3または4個のN原子を含むことができる；置換基は下記よりなる群から選択される；

- (1) 水素、
- (2) ハロ；フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) C_{1-6} アルコキシ、
- (5) C_{1-6} アルキルチオ、
- (6) CN 、
- (7) CF_3 、
- (8) N_3 、
- (9) $-\text{C}(\text{R}^{1\ 2\ 9})(\text{R}^{1\ 3\ 0})-\text{OH}$ 、および
- (10) $-\text{C}(\text{R}^{1\ 2\ 9})(\text{R}^{1\ 3\ 0})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル；
- (e) (d) のベンゾ縮合類似体を含むベンゾヘテロアリール；

40

$\text{R}^{1\ 2\ 7}$ は、下記よりなる群から選択され；

- (a) 水素、
- (b) CF_3 、

50

- (c) CN、
 (d) C_{1-6} アルキル、
 (e) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、
 (f) $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、
 (g) 下記のもので置換されていてもよい：
 (1) $-C_{1-5}$ アルキル- Q^5 、
 (2) $-C_{1-3}$ アルキル-O- C_{1-3} アルキル- Q^5 、
 (3) $-C_{1-3}$ アルキル-S- C_{1-3} アルキル- Q^5 、
 (4) $-C_{1-5}$ アルキル-O- Q^5 、または
 (5) $-C_{1-5}$ アルキル-S- Q^5 ；
 アルキル上に置換基があり、置換基は C_{1-3} アルキルである；

10

(h) $-Q^5$ ；
 R^{128} および $R^{128'}$ は、それぞれ独立して下記よりなる群から選択され：

- (a) 水素、
 (b) CF_3 、
 (c) CN、
 (d) C_{1-6} アルキル、
 (e) $-Q^5$ 、
 (f) $-O-Q^5$ 、
 (g) $-S-Q^5$ 、および
 (h) 下記のもので置換されていてもよい：
 (1) $-C_{1-5}$ アルキル- Q^5 、
 (2) $-O-C_{1-5}$ アルキル- Q^5 、
 (3) $-S-C_{1-5}$ アルキル- Q^5 、
 (4) $-C_{1-3}$ アルキル-O- C_{1-3} アルキル- Q^5 、
 (5) $-C_{1-3}$ アルキル-S- C_{1-3} アルキル- Q^5 、
 (6) $-C_{1-5}$ アルキル-O- Q^5 、
 (7) $-C_{1-5}$ アルキル-S- Q^5 ；

20

アルキル上に置換基があり、置換基は C_{1-3} アルキルである；

R^{129} 、 $R^{129'}$ 、 R^{130} 、 R^{131} および R^{132} は、それぞれ独立して下記よりなる群から選択され：

- (a) 水素、
 (b) C_{1-6} アルキル；

あるいは R^{129} と R^{130} 、または R^{131} と R^{132} は、それらが結合している炭素と一緒に3、4、5、6または7原子の飽和単環式炭素環を形成し；

Q^5 は、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-4} アルキル、テトラゾリル-5-イル、 $C(R^{131})(R^{132})(OH)$ 、または $-C(R^{131})(R^{132})(O-C_{1-4}$ アルキル)であり；

ただし $X-Y-Z-$ が $-S-CR^{128}=CR^{128'}$ である場合、 R^{128} および $R^{128'}$ は CF_3 以外のものである。

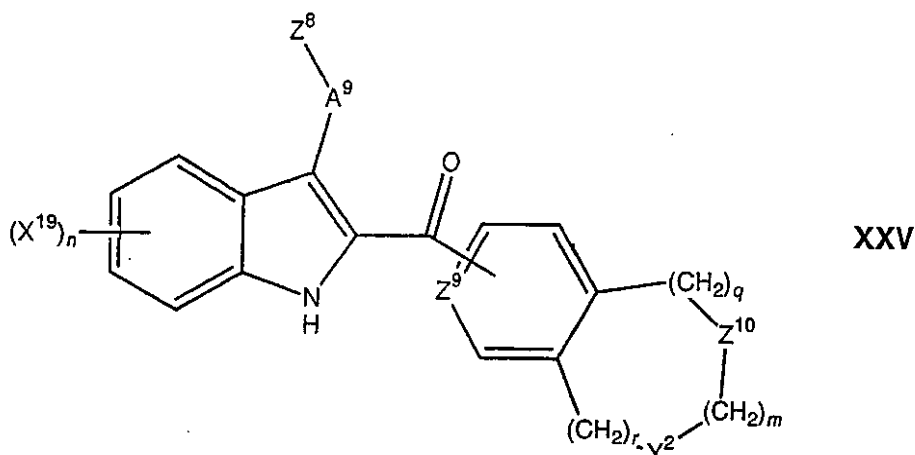
40

【0160】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,303,628 に記載される二環式カルボニルインドール化合物が含まれる。そのような二環式カルボニルインドール化合物は下記の式 XXV に示す式をもつ：

【0161】

【化40】



10

【0162】

またはその医薬的に許容できる塩類：

式中：

A^9 は、 C_{1-6} アルキレンまたは $-NR^{133}-$ であり；

Z^8 は、 $C(=L^3)R^{134}$ 、または SO_2R^{135} であり；

Z^9 は、 CH または N であり；

Z^{10} および Y^2 は、独立して $-CH_2-$ 、 O 、 S および $-N-R^{133}$ から選択され； 20

m は、1、2 または 3 であり；

q は、独立して 0、1 または 2 であり；

X^{18} は、独立してハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノおよびシアノから選択され；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

L^3 は、酸素または硫黄であり；

R^{133} は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{134} は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル (C_{3-7} シクロアルコキシ)、 $-NR^{136}R^{137}$ 、 C_{1-4} アルキルフェニル- O -またはフェニル- O -であり、これらのフェニルは、独立してハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシおよびニトロから選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく； 30

R^{135} は、 C_{1-6} アルキルまたはハロ置換 C_{1-6} アルキルであり；

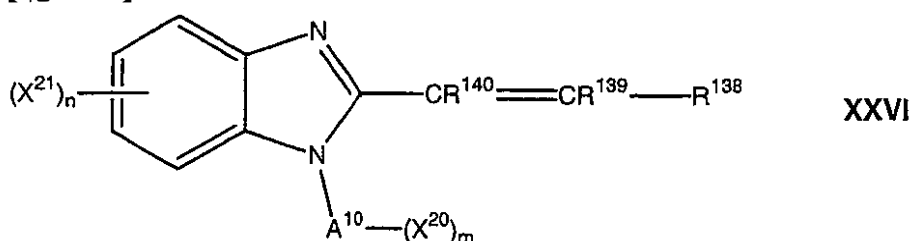
R^{136} および R^{137} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよびハロ置換 C_{1-6} アルキルよりなる群から選択される。

【0163】

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 310, 079 に記載されるベンゾイミダゾール化合物が含まれる。そのようなベンゾイミダゾール化合物は下記の式 XXVI に示す式をもつ； 40

【0164】

【化 41】



50

【0165】

またはその医薬的に許容できる塩類：

式中：

A^{10} は、O、SおよびNから選択される1個の異種原子をもち、この異種原子のほかに1～3個のN原子を含むことができる5員単環式芳香環；または1個の異種原子Nをもち、このN原子のほかに1～4個のN原子を含むことができる6員単環式芳香環から選択されるヘテロアリールであり；このヘテロアリールは、ヘテロアリール環の炭素原子によりベンゾイミダゾール上の窒素原子に結合しており；

X^{20} は、独立して下記のものから選択され：ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_1 - C_4$ アルコキシ) $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、N、N-ジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] $C_1 - C_4$ アルキル、 $[N, N - \text{ジ} (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] $C_1 - C_4$ アルキル、 $N - (C_1 - C_4$ アルカノイル) アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルカノイル) アミノ、 $N - [(C_1 - C_4$ アルキル) スルホニル] アミノ、 $N - [(C_1 - C_4$ アルカノイル) スルホニル] アミノ、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、カルボキシ、($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] カルボニル、 $[N, N - \text{ジ} (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] カルボニル、シアノ、ニトロ、メルカプト、($C_1 - C_4$ アルキル) チオ、($C_1 - C_4$ アルキル) スルフィニル、($C_1 - C_4$ アルキル) スルホニル、アミノスルホニル、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] スルホニルおよび $[N, N - \text{ジ} (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] スルホニル；

X^{21} は、独立して下記のものから選択され：ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_1 - C_4$ アルコキシ) $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、N、N-ジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] $C_1 - C_4$ アルキル、 $[N, N - \text{ジ} (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] $C_1 - C_4$ アルキル、 $N - (C_1 - C_4$ アルカノイル) アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) - $N - (C_1 - C_4$ アルカノイル) アミノ、 $N - [(C_1 - C_4$ アルキル) スルホニル] アミノ、 $N - [(C_1 - C_4$ アルカノイル) スルホニル] アミノ、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、カルボキシ、($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] カルボニル、 $[N, N - \text{ジ} (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] カルボニル、 $N - \text{カルバモイルアミノ}$ 、シアノ、ニトロ、メルカプト、($C_1 - C_4$ アルキル) チオ、($C_1 - C_4$ アルキル) スルフィニル、($C_1 - C_4$ アルキル) スルホニル、アミノスルホニル、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] スルホニルおよび $[N, N - \text{ジ} (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] スルホニル；

R^{138} は、下記のものから選択され：

水素、

1～3個の置換基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_4$ アルキル；置換基は独立してハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノおよびN、N-ジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノから選択される、

1～3個の置換基で置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル；置換基は独立してハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノおよびN、N-ジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノから選択される、

1～3個の置換基で置換されていてもよい $C_4 - C_8$ シクロアルケニル；置換基は独立してハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノおよびN、N-ジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノから選択される、

1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル；置換基は独立してハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ

シ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_1 - C_4$ アルコキシ) $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 N, N -ジ $(C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] $C_1 - C_4$ アルキル、 $[N, N$ -ジ $(C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] $C_1 - C_4$ アルキル、 $N - (C_1 - C_4$ アルカノイル) アミノ、 $N - [(C_1 - C_4$ アルキル) $(C_1 - C_4$ アルカノイル)] アミノ、 $N - [(C_1 - C_4$ アルキル) スルホニル] アミノ、 $N - [($ ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキル) スルホニル] アミノ、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、カルボキシ、 $(C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] カルボニル、 $[N, N$ -ジ $(C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] カルボニル、シアノ、ニトロ、メルカプト、 $(C_1 - C_4$ アルキル) チオ、 $(C_1 - C_4$ アルキル) スルフィニル、 $(C_1 - C_4$ アルキル) スルホニル、アミノスルホニル、 $[N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] スルホニルおよび $[N, N$ -ジ $(C_1 - C_4$ アルキル) アミノ] スルホニルから選択される、ならびに

10

下記のものから選択されるヘテロアリアル：

O、S および N から選択される 1 個の異種原子をもち、この異種原子のほかに 1 ～ 3 個の N 原子を含むことができる 5 員単環式芳香環；あるいは 1 個の異種原子 N をもち、この N 原子のほかに 1 ～ 4 個の N 原子を含むことができる 6 員単環式芳香環；このヘテロアリアルは X^{20} から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい；

R^{139} および R^{140} は、独立して下記のものから選択され：

水素、

20

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル；置換基は独立してハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミノおよび N, N -ジ $(C_1 - C_4$ アルキル) アミノから選択される；

あるいは R^{138} と R^{139} は、それらが結合している炭素原子と一緒に $C_3 - C_7$ シクロアルキル環を形成していてもよく；

m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

n は、0、1、2、3 または 4 である。

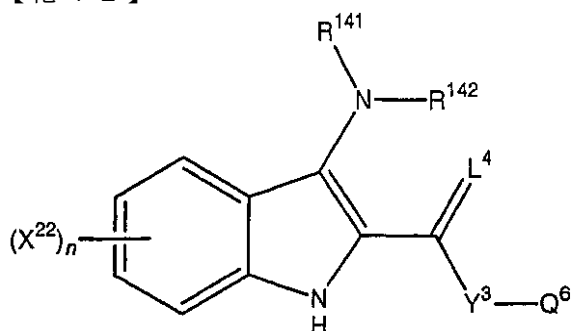
30

【0166】

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,300,363 に記載されるインドール化合物が含まれる。そのようなインドール化合物は下記の式 XXVII に示す式をもつ：

【0167】

【化 42】



XXVII

40

【0168】

またはその医薬的に許容できる塩類：

式中：

L^4 は、酸素または硫黄であり；

Y^3 は、直接結合または $C_1 - C_4$ アルキリデンであり；

Q^6 は、下記のものであり：

50

(a) C_{1-6} アルキルまたはハロ置換 C_{1-6} アルキル；これらのアルキルは、独立してヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、およびモノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノから選択される最高3個の置換基で置換されていてもよい、

(b) C_{3-7} シクロアルキル；これはヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される最高3個の置換基で置換されていてもよい、

(c) フェニルまたはナフチル；これらのフェニルまたはナフチルは、独立して下記のものから選択される最高4個の置換基で置換されていてもよい：

(c-1) ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 $S(O)_m R^{143}$ 、 $SO_2 NH_2$ 、 $SO_2 N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 $NHSO_2 R^{143}$ 、 $NHC(O) R^{143}$ 、 CN 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 C_{1-4} アルキル-OH、 C_{1-4} アルキル-OR¹⁴³、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ および-O-Y-フェニル；このフェニルは、独立してハロ、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、ヒドロキシ、OR¹⁴³、 $S(O)_m R^{143}$ 、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノおよびCNから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；

(d) 5原子の単環式芳香族基；この芳香族基はO、SおよびNから選択される1個の異種原子をもち、この異種原子のほかに最高3個のN原子を含むことができる；この芳香族基は下記のものから選択される最高3個の置換基で置換されている：

(d-1) ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル-OH、 $S(O)_m R^{143}$ 、 $SO_2 NH_2$ 、 $SO_2 N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 $NHSO_2 R^{143}$ 、 $NHC(O) R^{143}$ 、 CN 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 C_{1-4} アルキル-OR¹⁴³、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、フェニル、およびモノー、ジーまたはトリ置換フェニル；置換基は、独立してハロ、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 OCF_3 、 SR^{143} 、 $SO_2 CH_3$ 、 $SO_2 NH_2$ 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノおよび $NHSO_2 R^{143}$ から選択される；

(e) 6原子の単環式芳香族基；この芳香族基は1個の異種原子Nをもち、この異種原子のほかに最高3個の原子を含むことができる；この芳香族基は前記の基 (d-1) から選択される最高3個の置換基で置換されている；

R^{141} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、アルキルは独立してヒドロキシ、OR¹⁴³、ニトロ、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ および $CON(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ から選択される置換基で置換されていてもよく；

R^{142} は下記のものであり：

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

(c) $C(O) R^{145}$ 、

R^{145} は下記のものから選択され：

(c-1) C_{1-22} アルキルまたは C_{2-22} アルケニル；これらのアルキルまたはアルケニルは、独立して下記のものから選択される最高4個の置換基で置換されていてもよい：

(c-1-1) ハロ、ヒドロキシ、OR¹⁴³、 $S(O)_m R^{143}$ 、ニトロ、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 $NHSO_2 R^{143}$ 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $OC(O) R^{143}$ 、チエニル、ナフチル、および次式の基：

【0169】

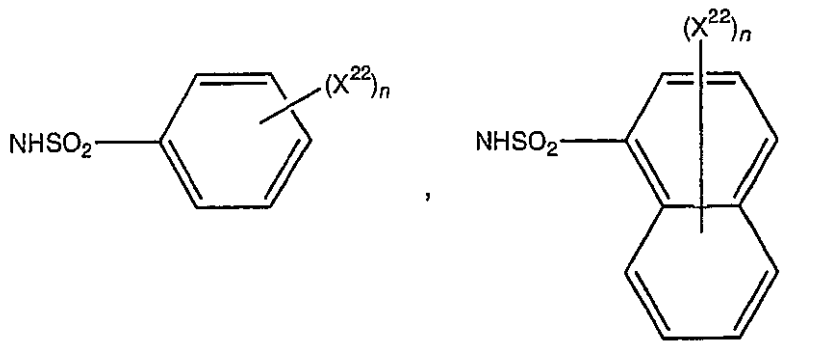
【化43】

10

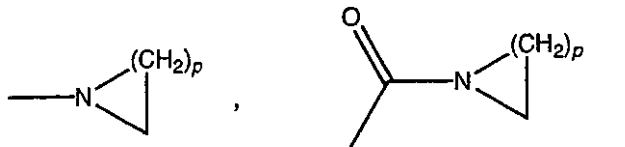
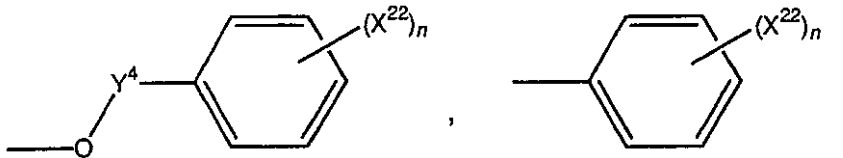
20

30

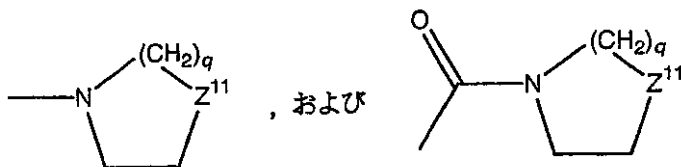
40



10



20



【0170】

(c-2) C_{1-22} アルキルまたは C_{2-22} アルケル；これらのアルキルまたはアルケルは、5～45個のハロゲン原子で置換されていてもよい；

(c-3) $-\text{Y}^5 - \text{C}_{3-7}$ シクロアルキルまたは $-\text{Y}^5 - \text{C}_{3-7}$ シクロアルケニル；これらのシクロアルキルまたはアルケニルは、独立して下記のものから選択される最高3個の置換基で置換されていてもよい；

(c-3-1) C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 OR^{143} 、 $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^{143}$ 、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) および $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂、

(c-4) フェニルまたはナフチル；これらのフェニルまたはナフチルは、独立して下記のものから選択される最高7個（好ましくは最高7個）の置換基で置換されていてもよい；

(c-4-1) ハロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキル- OH 、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-8} アルキル、ハロ置換 C_{1-8} アルコキシ、 CN 、ニトロ、 $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^{143}$ 、 $\text{SO}_2 \text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2 \text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{SO}_2 \text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂、 $\text{OC}(\text{O}) \text{R}^{143}$ 、およびフェニル；このフェニルは、独立してハロ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル) および CONH_2 から選択される最高3個の置換基で置換されていてもよい、

(c-5) 前記 (d) および (e) に定めた単環式芳香族基；この単環式芳香族基は、独立して下記のものから選択される最高3個の置換基で置換されていてもよい；

(c-5-1) ハロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキル- OH 、ヒドロキシ、 C_{1-}

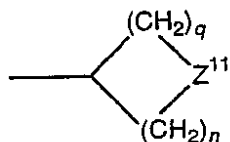
50

8 アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、ニトロ、 $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^{143}$ 、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 CO_2H および $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、ならびに $-\text{Y}-$ フェニル；このフェニルは、独立してハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、ニトロ、 $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^{143}$ 、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) および $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ から選択される最高3個の置換基で置換されていてもよい、

(c-6) 次式の基：

【0171】

【化44】



10

【0172】

X^{22} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^{143}$ 、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 $\text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^{143}$ 、ニトロ、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 C_{1-4} アルキル- OH 、 C_{1-4} アルキル OR^{143} 、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) または $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ であり； R^{143} は、 C_{1-4} アルキルまたはハロ置換 C_{1-4} アルキルであり； m は、0、1 または 2 であり； n は、0、1、2 または 3 であり； p は、1、2、3、4 または 5 であり； q は、2 または 3 であり； Z^{11} は、酸素、硫黄または NR^{144} であり； R^{144} は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、または $-\text{Y}^5-$ フェニルであり、このフェニルは、独立してハロ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^{143}$ 、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN および ニトロ から選択される最高2個の置換基で置換されていてもよく；ただし、 X^{22} が水素であり； L^4 が酸素であり； R^{141} が水素であり；かつ R^{142} がアセチルである場合、式 $-\text{Y}^5-\text{Q}$ の基はメチルまたはエチルではない。

20

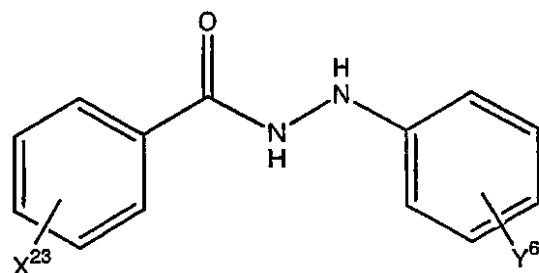
30

【0173】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,077,869 に記載されるアリールフェニルヒドラジドが含まれる。そのようなアリールフェニルヒドラジドは下記の式 XXVIII に示す式をもつ：

【0174】

【化45】



XXVIII

40

【0175】

式中：

X^{23} および Y^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、または酸素および硫

50

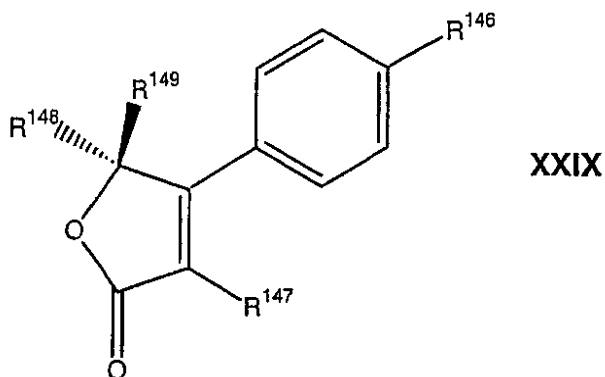
黄を含有する他の官能基、たとえばヒドロキシ、メトキシおよびメチルスルホニルから選択される。

【0176】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6, 140, 515に記載される2-アリールオキシ、4-アリールフラン-2-オンが含まれる。そのような2-アリールオキシ、4-アリールフラン-2-オンは下記の式XXIXに示す式をもつ：

【0177】

【化46】



10

20

【0178】

またはその医薬的に許容できる塩類：

式中：

R^{146} は、 SCH_3 、 $-S(O)_2CH_3$ および $-S(O)_2NH_2$ よりなる群から選択され；

R^{147} は、 OR^{150} 、モノ-またはジ-置換されたフェニルまたはピリジルから選択され、置換基はメチル、クロロおよびFよりなる群から選択され；

R^{150} は、非置換またはモノ-もしくはジ-置換されたフェニルまたはピリジルであり、置換基はメチル、クロロおよびFよりなる群から選択され；

R^{148} は、H、1～3個の基F、ClまたはBrで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり；

R^{149} は、H、1～3個の基F、ClまたはBrで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり；ただし R^{148} と R^{149} は同一ではない。

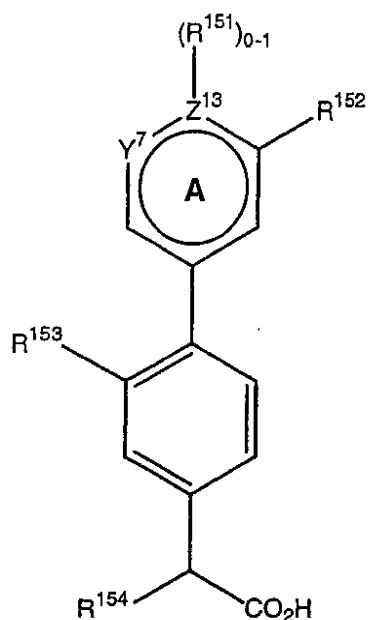
30

【0179】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 5, 994, 379に記載されるビスアリール化合物が含まれる。そのようなビスアリール化合物は下記の式XXXに示す式をもつ：

【0180】

【化47】



XXX

10

【0181】

またはその医薬的に許容できる塩、エステルもしくは互変異性体：

式中：

20

$Z^{1\ 3}$ は、CまたはNであり；

$Z^{1\ 3}$ がNである場合、 $R^{1\ 5\ 1}$ はHを表わすか、または存在せず、あるいは下記のように $R^{1\ 5\ 2}$ と一緒に；

$Z^{1\ 3}$ がCである場合、 $R^{1\ 5\ 1}$ はHを表わし、 $R^{1\ 5\ 2}$ は下記の特性をもつ部分であり：

(a) 0～2個の二重結合を含む3～4原子の直鎖であり、エネルギー的に安定なトランソイド立体配置をとることができ、二重結合が存在する場合はこの結合はトランス立体配置である、

(b) 親油性であり、ただし環Aに直接結合している原子は親油性または非親油性である、

30

(c) 環Aに対して約 15° 以内の平面であるエネルギー的に安定な立体配置がある；あるいは

$R^{1\ 5\ 1}$ と $R^{1\ 5\ 2}$ は一緒に、環Aに縮合した5-または6-員芳香族または非芳香族の環Dを表わし、この環DはO、SおよびNから選択される0～3個の異種原子を含み；

環Dは親油性であり、ただし環Aに直接結合している原子は親油性または非親油性であり、環Dは環Aに対して約 15° 以内の平面であるエネルギー的に安定な立体配置をもつことができる；

環Dは、さらに下記よりなる群から選択される1個の R^a 基で置換されており： C_{1-2} アルキル、 $-OC_{1-2}$ アルキル、 $-NHC_{1-2}$ アルキル、 $-N(C_{1-2}$ アルキル)₂、 $-C(O)C_{1-2}$ アルキル、 $-SC_{1-2}$ アルキルおよび $-C(S)C_{1-2}$ アルキル；

40

Y^7 は、N、CHまたは $C-OC_{1-3}$ アルキルを表わし、 $Z^{1\ 3}$ がNである場合、 Y^7 はカルボニル基をも表わすことができ；

$R^{1\ 5\ 3}$ は、H、Br、ClまたはFを表わし；

$R^{1\ 5\ 4}$ は、Hまたは CH_3 を表わす。

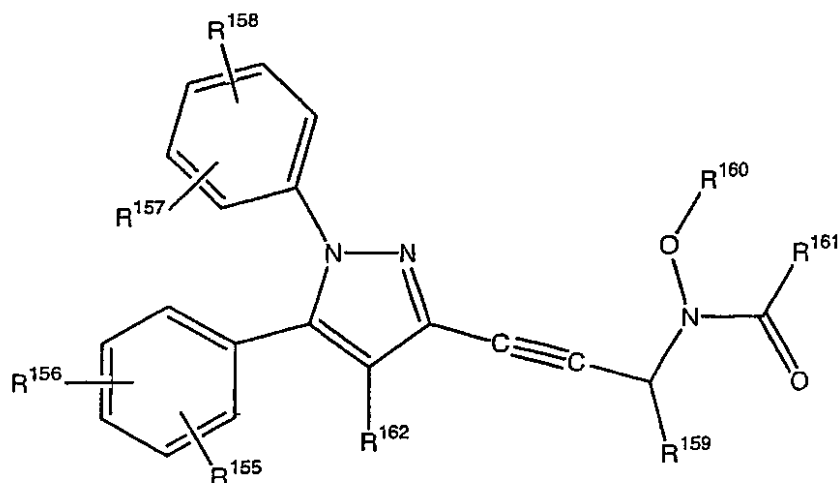
【0182】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,028,202に記載される1,5-ジアリールピラゾールが含まれる。そのような1,5-ジアリールピラゾールは下記の式XXXIに示す式をもつ：

【0183】

50

【化 48】



XXXI

10

【0184】

式中：

R^{155} 、 R^{156} 、 R^{157} 、および R^{158} は、独立して水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、フェニル、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-5} アルキルスルホニル、 C_{1-5} アルキルチオ、トリハロ C_{1-5} アルキル、アミノ、ニトロおよび2-キノリニルメトキシよりなる群から選択され；

20

R^{159} は、水素、 C_{1-5} アルキル、トリハロ C_{1-5} アルキル、フェニル、置換フェニルであり、フェニルの置換基はハロゲン、 C_{1-5} アルコキシ、トリハロ C_{1-5} アルキルまたはニトロであり、あるいは R^{159} は5～7個の環員子をもつヘテロアリールであり、環員子のうち少なくとも1個は窒素、硫黄または酸素であり；

R^{160} は、水素、 C_{1-5} アルキル、フェニル C_{1-5} アルキル、置換フェニル C_{1-5} アルキルであり、このフェニルの置換基はハロゲン、 C_{1-5} アルコキシ、トリハロ C_{1-5} アルキルまたはニトロであり、あるいは R^{160} は C_{1-5} アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル、置換フェノキシカルボニルであり、このフェニルの置換基はハロゲン、 C_{1-5} アルコキシ、トリハロ C_{1-5} アルキルまたはニトロであり；

30

R^{161} は、 C_{1-10} アルキル、置換 C_{1-10} アルキルであり、置換基はハロゲン、トリハロ C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、ジ C_{1-5} アルキルアミノ、ジ C_{1-5} アルキルアミノ C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ C_{1-5} アルキルアミノ、または4～8個の環原子を含み、1個以上の環原子が窒素、酸素または硫黄である複素環であり、複素環は C_{1-5} アルキルで置換されていてもよく；あるいは R^{161} は、フェニル、置換フェニル（フェニル置換基は1個以上の C_{1-5} アルキル、ハロゲン、 C_{1-5} アルコキシ、トリハロ C_{1-5} アルキルまたはニトロである）であり；あるいは R^{161} は、5～7個の環原子をもち、1個以上の原子が窒素、酸素または硫黄であるヘテロアリール、1個以上の5～7員芳香環がヘテロアリールに縮合した縮合ヘテロアリールであり；あるいは

40

R^{161} は、 $NR^{163}R^{164}$ であり、ここで R^{163} および R^{164} は独立して水素および C_{1-5} アルキルから選択され、あるいは R^{163} と R^{164} は当該窒素と一緒に、5～7個の環員子をもち、1個以上の環員子が窒素、硫黄または酸素であるヘテロアリールを形成していてもよく、このヘテロアリール環は C_{1-5} アルキルで置換されていてもよく；

R^{162} は、水素、 C_{1-5} アルキル、ニトロ、アミノおよびハロゲンである；
ならびにその医薬的に許容できる塩類。

【0185】

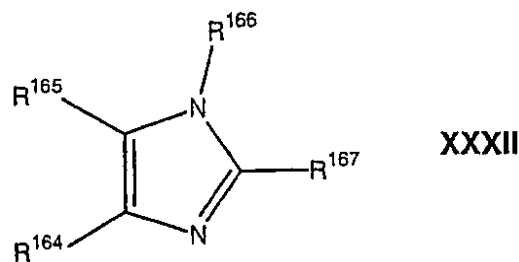
本発明のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬として使用できる物質には、USP6,

50

040, 320に記載される2-置換イミダゾールが含まれる。そのような2-置換イミダゾールは下記の式XXXIIに示す式をもつ：

【0186】

【化49】



10

【0187】

式中：

R^{164} は、フェニル、ヘテロアリール（ヘテロアリールは5～6個の環原子を含む）、または置換フェニル（置換基は、独立して C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチルおよびニトリルよりなる群の1以上のメンバーから選択される）であり；

R^{165} は、フェニル、ヘテロアリール（ヘテロアリールは5～6個の環原子を含む）、置換ヘテロアリール（置換基は、独立して C_{1-5} アルキルおよびハロゲンよりなる群の1以上のメンバーから選択される）、または置換フェニル（置換基は、独立して C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチルおよびニトリルよりなる群の1以上のメンバーから選択される）であり；

20

R^{166} は、水素、SEM、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール C_{1-5} アルキルオキシカルボニル、アリール C_{1-5} アルキル、フタルイミド C_{1-5} アルキル、アミノ C_{1-5} アルキル、ジアミノ C_{1-5} アルキル、スクシンイミド C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、 C_{1-5} アルキルカルボニル C_{1-5} アルキル、アリールオキシカルボニル C_{1-5} アルキル、ヘテロアリール C_{1-5} アルキル（ヘテロアリールは5～6個の環原子を含む）、または置換アリール C_{1-5} アルキルであり、アリールの置換基は、独立して C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、ハロゲン、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノおよびジ C_{1-5} アルキルアミノよりなる群の1以上のメンバーから選択され；

30

R^{167} は、 $(A^{11})_n - (CH^{165})_q - X^{24}$ であり；

A^{11} は、硫黄またはカルボニルであり；

n は、0または1であり；

q は、0～9であり；

X^{24} は、下記よりなる群から選択され：水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ビニル、エチニル、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-5} アルコキシ、フェノキシ、フェニル、アリール C_{1-5} アルキル、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、ニトリル、フタルイミド、アミド、フェニルカルボニル、 C_{1-5} アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、アリール C_{1-5} アルキルアミノカルボニル、 C_{1-5} アルキルチオ、 C_{1-5} アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、

40

置換スルホンアミド（スルホニルの置換基は、 C_{1-5} アルキル、フェニル、アラ C_{1-5} アルキル、チエニル、フラニル、およびナフチルよりなる群から選択される）、

置換ビニル（置換基は、独立してフッ素、臭素、塩素およびヨウ素よりなる群の1以上のメンバーから選択される）、

置換エチニル（置換基は、独立してフッ素、臭素、塩素およびヨウ素よりなる群の1以上のメンバーから選択される）、

置換 C_{1-5} アルキル（置換基は、1個以上の C_{1-5} アルコキシ、トリハロアルキル、フタルイミドおよびアミノよりなる群から選択される）、

置換フェニル（置換基は、独立して C_{1-5} アルキル、ハロゲンおよび C_{1-5} アルコキ

50

シよりなる群の 1 以上のメンバーから選択される)、
 置換フェノキシ (フェニルの置換基は、独立して $C_1 - 5$ アルキル、ハロゲンおよび $C_1 - 5$ アルコキシよりなる群の 1 以上のメンバーから選択される)、
 置換 $C_1 - 5$ アルコキシ (置換基は、フタルイミドおよびアミノよりなる群から選択される)、
 置換アリール $C_1 - 5$ アルキル (アルキルの置換基はヒドロキシである)、
 置換アリール $C_1 - 5$ アルキル (フェニルの置換基は、独立して $C_1 - 5$ アルキル、ハロゲンおよび $C_1 - 5$ アルコキシよりなる群の 1 以上のメンバーから選択される)、
 置換アミド (カルボニルの置換基は、 $C_1 - 5$ アルキル、フェニル、アリール $C_1 - 5$ アルキル、チエニル、フラニル、およびナフチルよりなる群から選択される)、
 置換フェニルカルボニル (フェニルの置換基は、独立して $C_1 - 5$ アルキル、ハロゲンおよび $C_1 - 5$ アルコキシよりなる群の 1 以上のメンバーから選択される)、
 置換 $C_1 - 5$ アルキルチオ (アルキルの置換基は、ヒドロキシおよびフタルイミドよりなる群から選択される)、
 置換 $C_1 - 5$ アルキルスルホニル (アルキルの置換基は、ヒドロキシおよびフタルイミドよりなる群から選択される)、
 置換フェニルスルホニル (フェニルの置換基は、独立して臭素、フッ素、塩素、 $C_1 - 5$ アルコキシおよびトリフルオロメチルよりなる群の 1 以上のメンバーから選択される) ;
 ただし :

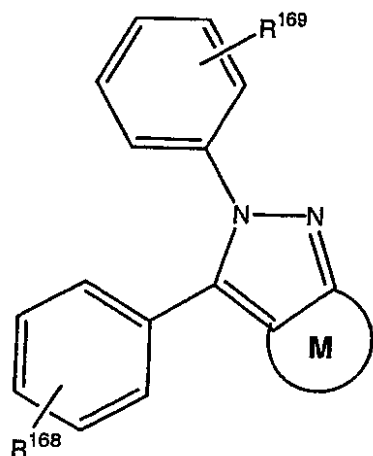
A^{11} が硫黄であり、かつ X^{24} が水素、 $C_1 - 5$ アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、アリール $C_1 - 5$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - 5$ アルキルスルホニルまたはフェニルスルホニル以外のものである場合、 q は 1 以上でなければならず ;
 A^{11} が硫黄であり、かつ q が 1 である場合、 X^{24} は $C_1 - 2$ アルキルではあり得ず ;
 A^{11} がカルボニルであり、かつ q が 0 である場合、 X^{24} はビニル、エチニル、 $C_1 - 5$ アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、アリール $C_1 - 5$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - 5$ アルキルスルホニルまたはフェニルスルホニルではあり得ず ;
 A^{11} がカルボニルであり、 q が 0 であり、かつ X^{24} が H である場合、 R^{166} は SEM (2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)ではなく ;
 n が 0 であり、かつ q が 0 である場合、 X^{24} は水素ではあり得ない ;
 ならびにその医薬的に許容できる塩類。

【0188】

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,083,969 に記載される 1,3-および 2,3-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が含まれる。そのような 1,3-および 2,3-ジアリールピラゾール化合物は下記の式 XXXIII および XXXIV に示す一般式をもつ :

【0189】

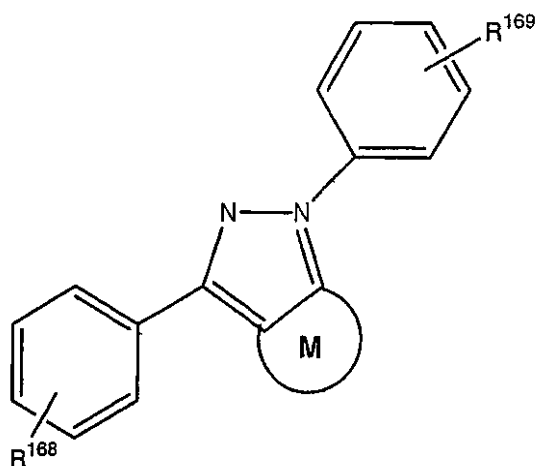
【化50】



XXXIII

【0190】

【化51】



XXXIV

10

【0191】

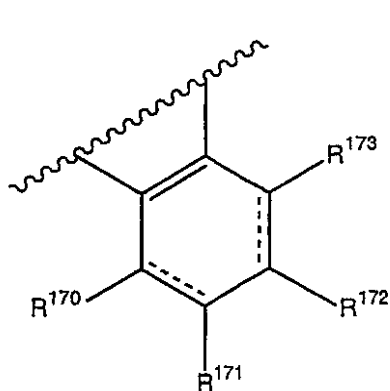
式中：

R^{168} および R^{169} は、独立して水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、トリフルオロ、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキルよりなる群から選択され；縮合部分 M は、次式をもつ置換されていてよいシクロヘキシルおよびシクロヘプチル基よりなる群から選択され：

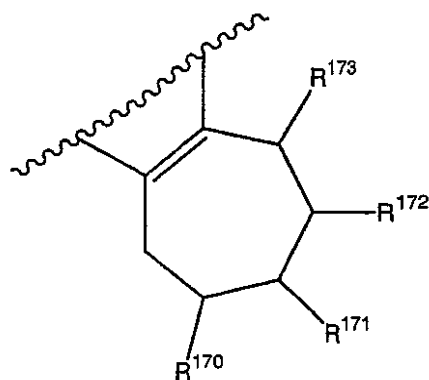
20

【0192】

【化52】



または



30

【0193】

R^{170} は、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシおよびカルボニルよりなる群から選択され；

あるいは R^{170} と R^{171} は、一緒に $-OCOCH_2-$ 、 $-ONH(CH_3)COCH_2-$ 、 $-OCOCH=$ および $-O-$ よりなる群から選択される部分を形成し；

R^{171} および R^{172} は、独立して下記よりなる群から選択され：水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、

40

【0194】

【化53】

$=\text{NOH}$, $-\text{NR}^{174}\text{R}^{175}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OSO}_2\text{NHCO}_2$

CH_3 , $=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$

CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CHCHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-$

$\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{COCH}_3)_2$,

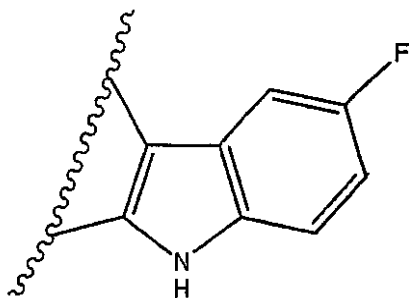
【0195】

ジ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキルおよびジ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルコキシ ;

R^{173} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル、アミノ、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルコキシ、および置換されていてもよいカルボキシフェニルよりなる群から選択され、カルボキシフェニル上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキルおよび($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルコキシよりなる群から選択され ;
あるいは R^{172} と R^{173} は、一緒に $-\text{O}-$ および

【0196】

【化54】



20

【0197】

よりなる群から選択される部分を形成し ;

R^{174} は、水素、 OH 、 $-\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_3$ および ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキルよりなる群から選択され ;

R^{175} は、水素、 OH 、 $-\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CONH}_2$ および $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ よりなる群から選択され ;

ただし :

M がシクロヘキシル基である場合、 $\text{R}^{170} \sim \text{R}^{173}$ はすべてが水素ではあり得ない ;
ならびにその医薬的に許容できる塩類、エステルおよびプロドラッグ形。

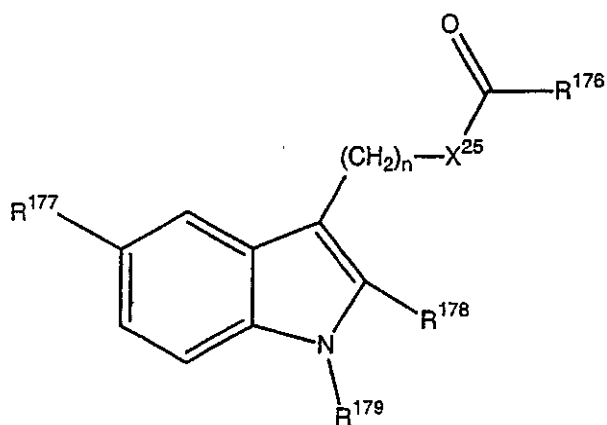
【0198】

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,306,890 に記載されるインドールアルカノールから誘導されるエステルおよびインドールアルキルアミドから誘導される新規アミドが含まれる。そのような化合物は下記の式 XXXV に示す一般式をもつ :

【0199】

【化55】

40



XXXV

10

【0200】

式中：

R^{176} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ 分枝鎖アルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、分枝鎖 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ置換 $C_4 - C_8$ アリール、第一級、第二級または第三級 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、第一級、第二級または第三級分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、第一級、第二級または第三級 $C_4 - C_8$ アリールアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボン酸、分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルカルボン酸、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、 $C_4 - C_8$ アリール、 $C_4 - C_8$ アリールカルボン酸、 $C_4 - C_8$ アリールエステル、 $C_4 - C_8$ アリール置換 $C_1 - C_6$ アルキル、環中に O、N もしくは S を含む $C_4 - C_8$ ヘテロサイクリックアルキルもしくはアリール、環中に O、N もしくは S を含むアルキル置換もしくはアリール置換 $C_4 - C_8$ ヘテロサイクリックアルキルもしくはアリール、またはそのハロ置換形であり、このハロはクロロ、ブロモ、フルオロまたはヨードであり；

20

R^{177} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ 分枝鎖アルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ アリール、 $C_4 - C_8$ アリール置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ 分枝鎖アルコキシ、 $C_4 - C_8$ アリールオキシ、またはそのハロ置換形であり、あるいは R^{177} はハロであり、このハロはクロロ、フルオロ、ブロモまたはヨードであり；

30

R^{178} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 分枝鎖アルキルであり；

R^{179} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_8$ アロイル、 $C_4 - C_8$ アリール、環中に O、N もしくは S を含む $C_4 - C_8$ ヘテロサイクリックアルキルもしくはアリール、 $C_4 - C_8$ アリール置換 $C_1 - C_6$ アルキル、環中に O、N もしくは S を含むアルキル置換もしくはアリール置換 $C_4 - C_8$ ヘテロサイクリックアルキルもしくはアリール、アルキル置換 $C_4 - C_8$ アロイル、またはアルキル置換 $C_4 - C_8$ アリール、あるいはそのハロ置換形であり、このハロはクロロ、ブロモまたはヨードであり；

n は、1、2、3 または 4 であり；

X^{25} は、O、NH または $N - R^{180}$ であり、 R^{180} は $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 分枝鎖アルキルである。

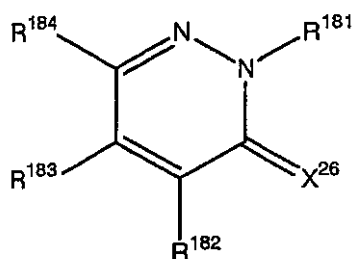
40

【0201】

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬として使用できる物質には、USP 6,307,047 に記載されるピリダジノン化合物が含まれる。そのようなピリダジノン化合物は下記の式 XXXVI に示す一般式をもつ：

【0202】

【化 56】



XXXVI

【0203】

またはその医薬的に許容できる塩類、エステルまたはプロドラッグ；

10

式中：

X²⁶ は、O、S、-NR¹⁸⁵、-NOR^a、および-NNR^bR^c よりなる群から選択され；

R¹⁸⁵ は、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクリックおよびヘテロサイクリックアルキルよりなる群から選択され；

R^a、R^b および R^c は、独立してアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルよりなる群から選択され；

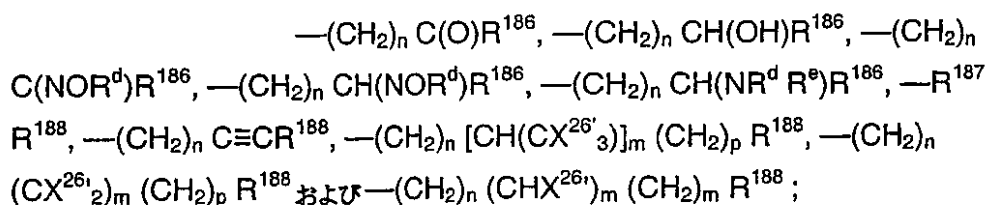
R¹⁸¹ は、下記よりなる群から選択され：アルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシイミノアルコキシ、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールハロアルキル、アリールヒドロキシアルキル、アリールオキシ、アリールオキシハロアルキル、アリールオキシヒドロキシアルキル、アリールカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキリデンアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキニル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリックアルコキシ、ヘテロサイクリックアルキル、ヘテロサイクリックオキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシイミノアルコキシ、

20

【0204】

30

【化57】



【0205】

R¹⁸⁶ は、水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルキニル、ヘテロサイクリックおよびヘテロサイクリックアルキルよりなる群から選択され；

40

R¹⁸⁷ は、アルケニレン、アルキレン、ハロ置換アルケニレン、およびハロ置換アルキレンよりなる群から選択され；

R¹⁸⁸ は、水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ヘテロサイクリックおよびヘテロサイクリックアルキルよりなる群から選択され；

R^d および R^e は、独立して水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロサイクリックおよびヘテロサイクリックアルキルよりなる群から選択され；

50

X^{26} は、ハロゲンであり；

m は 0 ～ 5 の整数であり；

n は 0 ～ 10 の整数であり；

p は 0 ～ 10 の整数であり；

R^{182} 、 R^{183} および R^{184} は、独立して下記よりなる群から選択され：水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルコシイミノアルコキシ、アルコシイミノアルキル、アルキル、アルキニル、アルキルカルボニルアルコキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルカルボニルオキシアルコキシ、アミノカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールアルキニル、カルボキシアルキルカルボニルオキシアルコキシ、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキリデンアルキル、ハロアルケニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロサイクリック、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシイミノアルコキシ、ヒドロキシイミノアルキル、メルカプトアルコキシ、ニトロ、ホスホナトアルコキシ、 Y^8 および Z^{14} ；

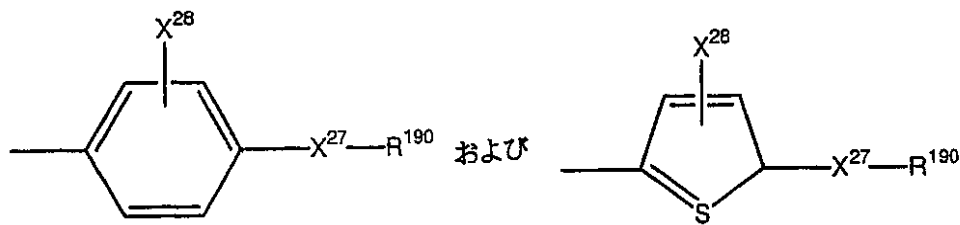
10

ただし、 R^{182} 、 R^{183} または R^{184} のうち 1 つは Z^{14} でなければならず、さらに R^{182} 、 R^{183} または R^{184} のうち 1 つだけが Z^{14} であり；

Z^{14} は、下記よりなる群から選択され：

【0206】

【化58】



20

【0207】

^{27} は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)(NR^{191})$ 、 $S(O)$ 、 $Se(O)_2$ 、 $P(O)(OR^{192})$ 、および $P(O)(NR^{193}R^{194})$ よりなる群から選択され；

X^{28} は、水素、アルケニル、アルキル、アルキニルおよびハロゲンよりなる群から選択され；

30

R^{190} は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキニル、アミノ、シクロアルケニル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、 $-NHNH_2$ 、および $-NCHN(R^{191})R^{192}$ よりなる群から選択され；

R^{191} 、 R^{192} 、 R^{193} および R^{194} は、独立して水素、アルキルおよびシクロアルキルよりなる群から選択され、あるいは R^{193} と R^{194} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、O、S および NR^{188} よりなる群から選択される 1 または 2 個の異種原子を含む 3 ～ 6 員環を形成していてもよく；

Y^8 は、 $-OR^{195}$ 、 $-SR^{195}$ 、 $-C(R^{197})(R^{198})R^{195}$ 、 $-C(O)R^{195}$ 、 $-C(O)OR^{195}$ 、 $-N(R^{197})C(O)R^{195}$ 、 $-NC(R^{197})R^{195}$ 、および $-N(R^{197})R^{195}$ よりなる群から選択され；

40

R^{195} は、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、アルキルチオアルキル、アルキニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリックアルキル、ヒドロキシアルキル、および $NR^{199}R^{200}$ よりなる群から選択され；

R^{197} 、 R^{198} 、 R^{199} および R^{200} は、独立して水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロサイクリック、およびヘテロサイクリックアルキルよりなる群から選択される。

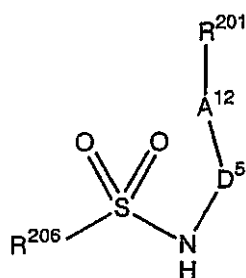
【0208】

50

本発明のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬として使用できる物質には、U S P 6, 0 0 4, 9 4 8 に記載されるベンゾスルホンアミド誘導体が含まれる。そのようなベンゾスルホンアミド誘導体は下記の式 XXXVII に示す式をもつ：

【0209】

【化59】



XXXVII

10

【0210】

式中：

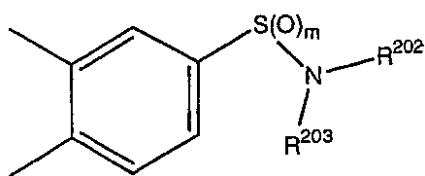
A^{12} は、酸素、硫黄または NH を表わし；

R^{201} は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基を表わし、これらはハロゲン、アルキル、 CF_3 またはアルコキシでモノーまたはポリ置換されていてもよく；

D^5 は、式 XXXVIII または XXXIX の基を表わし：

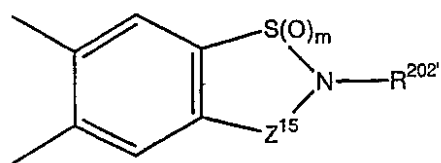
【0211】

【化60】



XXXVIII

または



XXXIX

30

【0212】

R^{202} および R^{203} は、互いに独立して水素、ポリ置換されていてもよいアルキル基、アラルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または基 $(CH_2)_n - X^{29}$ を表わし；あるいは

R^{202} と R^{203} は、N-原子と一緒に、1 個以上の異種原子 N、O または S を含む 3 ~ 7 員飽和、部分不飽和または完全不飽和複素環を表わし、これらはオキソ、アルキル、アルキルアリールもしくはアリール基または基 $(CH_2)_n - X^{29}$ で置換されていてもよく； R^{202} は、水素、ポリ置換されていてもよいアルキル基、アラルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または基 $(CH_2)_n - X^{29}$ を表わし；

X^{29} は、ハロゲン、

40

【0213】

【化61】

NO_2 , $-\text{OR}^{204}$, $-\text{COR}^{204}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{204}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{204}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONR}^{204}\text{OR}^{205}$, $-\text{CONR}^{204}\text{R}^{205}$, $-\text{SR}^{204}$, $-\text{S(O)R}^{204}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{204}$, $-\text{NR}^{204}\text{R}^{205}$, $-\text{NHC(O)R}^{204}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^{204}$,

【0214】

を表わし；

Z^{15} は、下記のものを表わし：

【0215】

【化62】

10

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{NHCH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $>\text{N}-\text{R}^{203}$, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{S(O)}_m$;

【0216】

R^{204} および R^{205} は、互いに独立して水素、アルキル、アラルキルまたはアリールを表わし；

n は 0～6 の整数であり；

20

R^{206} は、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基であり、これらはハロゲンまたはアルコキシでモノーまたはポリ置換されていてもよく、あるいは R^{206} は CF_3 を表わし；

m は 0～2 の整数を表わし；

ただし、 R^{206} が CF_3 を表わす場合、 A^{12} が O を表わすことはない；

ならびにその医薬的に許容できる塩類。

【0217】

本発明の方法および組成物に有用な $\text{Cox}-2$ 選択的阻害薬には、下記に記載される化合物を含めることができる： $\text{USP} 6, 169, 188, 6, 020, 343, 5, 981, 576$ （（メチルスルホニル）フェニルフラノン類）； $\text{USP} 6, 222, 048$ （ジアリール-2-（5H）-フラノン類）； $\text{USP} 6, 057, 319$ （3, 4-ジアリール-2-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラン類）； $\text{USP} 6, 046, 236$ （炭素環式スルホンアミド）； $\text{USP} 6, 002, 014$ および $5, 945, 539$ （オキサゾール誘導体）；ならびに $\text{USP} 6, 359, 182$ （C-ニトロソ化合物）。

30

【0218】

本発明に有用なシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、そのシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬が医薬的に許容できるものである限り、いかなる供給源からも得ることができる。シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、天然源から単離および精製するか、あるいは合成することができる。シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬は、医薬品に使用するものとして商業上一般的な品質および純度のものでなければならない。

【0219】

40

本発明の1態様においては、グルコサミンも組成物中に存在する。本発明に有用なグルコサミンは、いかなるグルコサミン源からも得ることができる。グルコサミンは2-アミノ-2-デオキシグルコースであり、キチン、細胞膜およびムコ多糖類（たとえば軟骨成分として）中に一般的にみられるアミノ糖である。グルコサミンは天然源から単離および精製するか、業者から購入するか、あるいは医薬的に許容できるグルコサミンの合成に適した任意の方法で合成することができる。有用なグルコサミン源には下記のものが含まれるが、これらに限定されない：グルコサミン、塩酸、ヨウ素酸、硫酸、リン酸、または医薬的に許容できる他の酸のグルコサミン塩、たとえばグルコサミン-2-硫酸；グルコサミン-3-硫酸；グルコサミン-6-硫酸、グルコサミン-2, 3-二硫酸、グルコサミン-2, 6-二硫酸、グルコサミン-3, 6-二硫酸、グルコサミン-3, 4, 6-三硫酸

50

、グルコサミン－五酢酸、グルコサミン－１－リン酸、グルコサミン－６－リン酸、Ｎ－アセチルグルコサミン－６－リン酸、Ｎ－アセチルグルコサミン－１－リン酸、Ｎ－アセチル－Ｄ－グルコサミン、およびウリジン二リン酸（UDP）－Ｎ－アセチルグルコサミン。好ましいグルコサミン源には、Ｄ（＋）－グルコサミン、グルコサミン硫酸、グルコサミンヨウ化水素酸、グルコサミン塩酸、およびＮ－アセチルグルコサミンが含まれる。

【０２２０】

グルコサミンは、グルコサミンまたはグルコサミン誘導体を含有するキチンの加水分解生成物または他の誘導体からのグルコサミンの単離および精製により得ることもできる。グルコサミンは前記のいずれか２種類以上の混合物も含有できる。本発明に有用な好ましいタイプのグルコサミンは、実質的に純粋なＤ－グルコサミンを含む。そのような純粋なＤ－グルコサミン源のひとつは、Sigma-Aldrich（ミズーリ州セントルイス）から入手できるＤ（＋）－グルコサミンである。 10

【０２２１】

本明細書中で用いる用語“精製”は、部分精製および／または完全精製を意味する。したがって、“精製した組成物”は、部分精製物または完全精製物のいずれであってもよい。たとえば天然源からのコンドロイチン硫酸もしくはグルコサミン、または天然シクロオキシゲナーゼ－２阻害薬の抽出物を、部分精製または完全精製することができる。そのような物質を合成することもできる。

【０２２２】

本発明方法に有用なコンドロイチン硫酸およびグルコサミンは、医薬的に許容できるいかなる純度および品質のものであってもよい。 20

本発明方法においては、疼痛、炎症または炎症関連障害の予防または治療を必要とする対象をある量のコンドロイチン硫酸およびある量のCox-2選択的阻害薬で処置する。その際コンドロイチン硫酸の量は、ある量のCox-2選択的阻害薬と共に投与すると、合わせて疼痛または炎症を抑制する治療または予防に有効な量を構成するのに十分な投与量または量の組合わせとなる。

【０２２３】

本明細書中で用いる“有効量”は、患者に投与する用量または有効な量、および対象に投与する頻度を意味し、これは既知の技術を用いて、かつ同様な状況下で得られた結果をみて、当業者が容易に決定できる。患者に投与する用量または有効量、および対象に投与する頻度は、既知の技術を用いて、かつ同様な状況下で得られた結果をみて、当業者が容易に決定できる。有効量または用量を決定する際には、担当する診断医が多数の要因を考慮する。これには使用する化合物の効力および作用持続時間；処置すべき疾病の性質および重症度、ならびに処置される患者の性別、年齢、体重、全般的健康状態および個別の応答性、そのほかの関連状況が含まれるが、これらに限定されない。 30

【０２２４】

“療法有効”という句は、ある薬剤が、他の療法に一般に付随する副作用を避けて、障害を阻止し、またはその重症度を改善する効力を示す。

Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第９版（１９９６）, Appendix I I, pp. 1707-1711からの指針により投与量を決定することも当業者には自明であろう。 40

【０２２５】

本発明方法において、コンドロイチン硫酸の使用量は、シクロオキシゲナーゼ－２選択的阻害薬と共に投与すると療法有効量の組成物を構成するのに十分なものである。そのような量は、疼痛または炎症を抑制する治療または予防に有効な量の組合わせと記載することもできる。

【０２２６】

処置に使用するコンドロイチン硫酸の量は、好ましくは対象の体重1kgおよび1日当たり約5～約150mg（mg／日・kg）であることが好ましい。その量が約8～約10 50

0 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 10 ~ 約 30 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 10 ~ 約 20 mg / 日・kg であることがより好ましい。

【0227】

本発明方法に使用する Cox-2 選択的阻害薬の量は、コンドロイチン硫酸と共に投与すると疼痛または炎症を抑制する治療または予防に有効な量の組成物を構成するのに十分な量である。好ましい方法において、新規な処置方法に使用する Cox-2 選択的阻害薬の量は、好ましくは対象の体重 1 kg および 1 日当たり約 0.01 ~ 約 100 mg (mg / 日・kg)、より好ましくは約 1 ~ 約 50 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 1 ~ 約 20 mg / 日・kg である。

【0228】

Cox-2 選択的阻害薬がロフェコキシブを含む場合、使用量は約 0.15 ~ 約 1.0 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 0.18 ~ 約 0.4 mg / 日・kg であることが好ましい。

【0229】

Cox-2 選択的阻害薬がエトリコキシブを含む場合、使用量は約 0.5 ~ 約 5 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 0.8 ~ 約 4 mg / 日・kg であることが好ましい。

Cox-2 選択的阻害薬がセレコキシブを含む場合、使用量は約 1 ~ 約 10 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 1.4 ~ 約 8.6 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 2 ~ 約 3 mg / 日・kg であることが好ましい。

【0230】

本発明方法および本発明組成物においては、コンドロイチン硫酸を Cox-2 選択的阻害薬と共に、または組み合わせて投与する。対象に投与するコンドロイチン硫酸の量と Cox-2 選択的阻害薬の量の重量比は、約 0.05 : 1 ~ 約 15,000 : 1、より好ましくは約 0.15 : 1 ~ 約 1000 : 1、さらに好ましくは約 0.5 : 1 ~ 約 20 : 1 であることが好ましい。

【0231】

本発明方法の 1 態様においては、グルコサミンをシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬およびコンドロイチン硫酸の組合わせの成分として添加することもできる。新規な処置方法に使用するグルコサミンの量は、好ましくは対象の体重 1 kg および 1 日当たり約 0.1 ~ 約 500 mg (mg / 日・kg)、より好ましくは約 0.5 ~ 約 100 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 1 ~ 約 50 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 5 ~ 約 35 mg / 日・kg、さらに好ましくは約 15 ~ 約 25 mg / 日・kg である。

【0232】

コンドロイチン硫酸および Cox-2 選択的阻害薬、所望によりグルコサミンの組合わせを新規な療法用組成物の形で提供することができ、これも本発明の範囲に含まれると考えられる。療法用組成物中の各成分の相対量は変更でき、上記のものであってよい。前記のコンドロイチン硫酸および Cox-2 選択的阻害薬ならびにグルコサミン（存在する場合）を、それぞれ好ましい量の各成分が 1 回の投与で、たとえば 1 個のカプセルにより、または最高 4 個もしくはそれ以上の単一剤形により供給されるような、療法用組成物として提供できる。

【0233】

新規な組合わせを医薬的に許容できるキャリアと共に供給すると、医薬組成物が形成される。本発明の医薬組成物は、疼痛、炎症および／または炎症関連障害の予防または治療に適した組成物に関する。本発明の医薬組成物は、医薬的に許容できるキャリア、ならびにコンドロイチン硫酸およびシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬ならびに所望によりグルコサミンから選択される組合わせを含む。医薬的に許容できるキャリアには、生理的塩類溶液、リンゲル液、リン酸溶液またはリン酸緩衝液、緩衝塩類溶液、および当技術分野で既知の他のキャリアが含まれるが、これらに限定されない。医薬組成物は安定剤、酸化防止剤、着色剤および希釈剤を含有してもよい。医薬的に許容できるキャリアおよび添加剤は、医薬組成物による副作用を最小限に抑え、処置が無効となるほど化合物

10

20

30

40

50

の効力を喪失または阻害しないように選択される。

【0234】

”薬理学的に有効な量”とは、組織、系、動物またはヒトにおいて、研究者または臨床医が目標とする生物学的または医学的な応答を引き起こす薬物または医薬の量を意味する。この量は、療法有効量ともなりうる。

【0235】

”医薬的に許容できる”という用語は、本明細書中でその修飾された名詞が医薬品に使用するのに適切であることを表わすために用いられる。医薬的に許容できるカチオンには、金属イオンおよび有機イオンが含まれる。より好ましくは、金属イオンには適宜なアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および生理学的に許容できる他の金属イオンが含まれるが、これらに限定されない。イオンの例には、通常原子価のアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛が含まれる。好ましい有機イオンには、プロトン化第三級アミンおよび第四級アンモニウムカチオンが含まれる。その一部には、トリエチルアミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインが含まれる。医薬的に許容できる酸の例には下記のものが含まれるが、これらに限定されない：塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、ギ酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸、クエン酸、イソクエン酸、コハク酸、乳酸、グルコン酸、グルクロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、フマル酸、プロピオン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸など。

10

20

【0236】

本発明の組合わせには、コンドロイチン硫酸、グルコサミンおよびシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬の異性体形および互変異性体ならびに医薬的に許容できる塩類も含まれる。医薬的に許容できる塩類の具体例は、下記のものから調製される：ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル（mesyl）酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（embonic, pamonic）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン（algenic）酸、β-ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸およびガラクトツロン酸。

30

40

【0237】

本発明化合物の適切な医薬的に許容できる塩基付加塩には、金属イオン塩および有機イオン塩が含まれる。より好ましくは、金属イオン塩には適宜なアルカリ金属（Ia族）塩、アルカリ土類金属（IIa族）塩、および生理学的に許容できる他の金属イオンが含まれるが、これらに限定されない。これらの塩類はアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛のイオンから形成できる。好ましい有機塩は、第三級アミンおよび第四級アンモニウム塩類から調製できる。その一部には、トリエチルアミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインが含まれる。上記の塩類はすべて当業者が常法により、対応する本発明化合物から調製できる。

【0238】

本発明の方法および組合わせは、対象における疼痛および／または炎症の予防、抑制および治療のために、炎症関連障害の処置のために、たとえば疼痛および頭痛の処置に際して鎮痛薬として使用し、あるいは発熱の処置のための解熱薬として使用するのに有用であるが、これらに限定されない。たとえば本発明の組合わせは、関節炎、たとえば（これらに限定されない）慢性関節リウマチ、脊椎関節障害（spondyloarthropathies）、痛風性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデスおよび若年性関節炎の処置

50

に有用である。本発明のこのような組み合わせは、喘息、気管支炎、月経痙攣、腱炎、滑液包炎、結合組織傷害または異常、ならびに皮膚関連症状、たとえば乾癬、湿疹、熱傷および皮膚炎の処置に有用である。

【0239】

本発明の組み合わせは、消化管症状、たとえば炎症性腸疾患、胃潰瘍、胃静脈瘤、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群および潰瘍性結腸炎の処置、ならびに癌、たとえば結腸直腸癌の予防または治療に有用である。本発明の組み合わせは、たとえば下記の疾患および症状における炎症の処置に有用である：単純ヘルペス感染症、HIV、肺水腫、腎結石、微小傷害、創傷癒合、腔炎（腱鞘炎）、カンジダ症、腰椎アンスローシス（l u m b a r s p o n d y l a n h r o s i s）、腰椎関節症（l u m b a r s p o n d y l a r t h r o s i s）、血管疾患、片頭痛、副鼻腔性頭痛、緊張性頭痛、歯痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症（s c l e r o d o m a）、リウマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、過敏症、傷害後に起きる腫張、心筋虚血症など。

【0240】

新規な組み合わせを含む組成物は、眼疾患、たとえば網膜炎、網膜障害、結膜炎、ブドウ膜炎、まぶしがり症（o c u l a r p h o t o p h o b i a）、および急性眼組織傷害の処置にも有用である。本発明組成物は、肺炎、たとえばウイルス感染症および嚢胞性線維症に関連するものの処置にも有用である。本発明組成物は、特定の中樞神経系障害、たとえば皮質痲呆およびアルツハイマー病の処置にも有用である。本発明組成物は、抗炎症薬として、たとえば関節炎の処置にも有用である。

【0241】

本明細書中で用いる用語“疼痛、炎症または炎症関連障害”および“シクロオキシゲナーゼ-2仲介障害”には、前記の各症状または疾患が含まれるものとするが、これらに限定されない。

【0242】

本発明方法には、対象においてシクロオキシゲナーゼ-2仲介障害を治療および／または予防する方法であって、療法有効量のコンドロイチン硫酸と本明細書に記載するいずれかのシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬化合物またはその塩の組み合わせにより、その障害を伴うかまたは発症しやすい対象を処置することが含まれる。本発明方法は、シクロオキシゲナーゼ-2仲介疾患が炎症、関節炎、疼痛または発熱である場合に有用である。

【0243】

用語“処置する（t r e a t i n g , t r e a t）”は、症状を軽減し、原因を一時的もしくは永続的に排除し、または症状の発現を予防もしくは遅延させることを意味する。用語“処置（t r e a t m e n t）”には、前記の疾患または障害（これらに限定されない）に関連する疼痛および／または炎症の軽減、原因の排除、または予防が含まれる。これらの組成物は、ヒトの処置に有用であるほか、ウマ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ヒツジ、ブタなどを含めた哺乳動物の処置にも有用である。

【0244】

処置の目的に関して“対象”という用語には、疼痛、炎症および／またはいずれか既知の炎症関連障害の予防を必要とするか、あるいはそれらの障害を伴う、ヒトまたは動物対象がいずれも含まれる。対象は一般にヒト対象である。

【0245】

予防方法に関して、対象はヒトまたは動物対象のいずれか、好ましくは疼痛、炎症および／または炎症関連障害の予防および／または治療を必要とする対象である。対象は、たとえば前記の疼痛および／または炎症のリスク、あるいは炎症関連障害発症のリスクをもつヒト対象であってもよい。対象は、遺伝的素因、座位の生活様式、食事、障害原因物質への曝露などが原因でリスクをもつ可能性がある。

【0246】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物は、経腸および非経口投与することができる。非経口投与には、皮下、筋肉内、皮内、乳房内、静脈内、および当技術分野で既知の他の投与方法が含まれる。経腸投与には、液剤、錠剤、持続放出カプセル剤、腸溶コーティングカプセル剤、およびシロップ剤が含まれる。投与に際して、医薬組成物は体温またはその付近であってよい。

【0247】

シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬とグルコサミンの使用を規定するに際し、“併用療法”、“共投与”、“と共に投与”または“同時療法”という句は、薬物組合わせの有益な効果が得られる様式で各薬剤を順次投与することを含むものとし、かつこれらの薬剤を実質的に同時に、たとえば単一カプセル剤もしくはこれらの有効薬剤を特定比率で含む投与用具として、または各薬剤について複数の別個のカプセル剤もしくは投与用具で投与することを含むものとする。その際、別個のカプセル剤もしくは投与用具と一緒に同時に摂取し、あるいはこの組合わせの両方の成分薬剤からの有益な効果を受けるのに十分な時間間隔以内に摂取することができる。

10

【0248】

“療法有効”および“治療、予防または抑制に有効”という句は、併用療法に使用する各薬剤が、他の療法に一般に付随する有害な副作用を避けて、各薬剤自体による処置より炎症の重症度および発生頻度を改善するという目標を達成する量を規定するためのものである。

【0249】

本発明の組合わせにはコンドロイチン硫酸成分とシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬成分を各成分の有効時間以内に投与することが含まれるが、両方の各成分を同時に投与すること、より好ましくは両方の各成分を単一の送達剤形で投与することが好ましい。

20

【0250】

特に、本発明の組合わせは、たとえば錠剤、コーティング錠、糖衣丸、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性の懸濁液剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤として経口投与できる。経口用組成物は、医薬組成物の調製のためのいずれか既知の方法に従って調製できる。そのような組成物は、医薬として好ましい風味のよい製剤を得るために、甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤よりなる群から選択される1種類以上の物質を含有することができる。錠剤は有効成分を、錠剤の製造に適した、医薬的に許容できる無毒性の賦形剤との混合物として含有する。これらの賦形剤は、たとえば不活性希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、たとえばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、たとえばデンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム；および滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤はコーティングされなくてもよく、あるいは消化管内での崩壊および吸収を遅延させることにより長期間にわたって持続作用を得るための既知の手段でそれらをコーティングすることもできる。たとえば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの遅延剤を使用できる。

30

【0251】

経口用組成物は、有効成分を不活性固体希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル剤として、あるいは有効成分がそのまま、または水もしくは油性媒質、たとえばラッカセイ油、流動パラフィンもしくはオリブ油と混合した状態で存在する軟ゼラチンカプセル剤として提供することもできる。

40

【0252】

有効物質を水性懸濁液剤の調製に適した賦形剤との混合物として含有する水性懸濁液剤を調製できる。そのような賦形剤は下記のものである：沈殿防止剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；分散剤または湿潤剤：天然ホスファチド、たとえばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物、たとえばポリオキシエチレンステアレート、またはエチレンオキシド

50

と長鎖脂肪族アルコールの縮合物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合物、たとえばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート。

【0253】

水性懸濁液剤は、1種類以上の保存剤、たとえばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル、1種類以上の着色剤、1種類以上の着香剤、または1種類以上の甘味剤、たとえばショ糖またはサッカリンを含有してもよい。

【0254】

油性懸濁液剤は、有効成分をオメガ-3脂肪酸、植物油、たとえばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または鉱油、たとえば流動パラフィンに懸濁することにより調製できる。油性懸濁液剤は、増粘剤、たとえば密ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有してもよい。

【0255】

風味のよい経口製剤を得るために、甘味剤、たとえば前記のもの、および着香剤を添加してもよい。これらの組成物は、酸化防止剤、たとえばアスコルビン酸の添加により保存できる。

【0256】

水の添加により水性懸濁液剤を調製するのに適した分散性の散剤および顆粒剤は、有効成分と分散剤または湿潤剤、沈殿防止剤および1種類以上の保存剤との混合物として得られる。適切な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤は、既に前記に例示した。他の賦形剤、たとえば甘味剤、着香剤および着色剤が存在してもよい。

【0257】

新規な組合わせを含有するシロップ剤およびエリキシル剤には、甘味剤、たとえばグリセロール、ソルビトールまたはショ糖を配合できる。そのような配合物は、粘滑剤、保存剤ならびに着香剤および着色剤を含有してもよい。

【0258】

本発明の組成物は、皮下または静脈内または筋肉内または胸骨内に、あるいは注入法により、注射用の無菌水性または油性懸濁液剤の形で非経口投与することもできる。そのような懸濁液剤は、既知の方法で、前記に述べた適切な分散剤もしくは湿潤剤および沈殿防止剤、または他の許容できる物質を用いて調製できる。注射用無菌製剤は、非経口用として許容できる無毒性の希釈剤または溶剤中における注射用無菌液剤または懸濁液剤、たとえば1, 3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用可能な許容できるビヒクルおよび溶剤には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、一般に無菌の固定油を溶剤または分散媒質として用いる。この目的には、合成モノ-またはジグリセリドを含めたいずれかの非刺激性固定油を使用できる。さらに、n-3ポリ不飽和脂肪酸を注射剤の調製に使用できる。

【0259】

本発明の組合わせは、ネブライザー用のエアゾル剤または液剤の形での吸入、あるいは薬物と常温では固体であるが直腸温度では液体であるため直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤との混合により調製した坐剤の形での直腸投与によっても投与できる。そのような物質はカカオ脂およびポリエチレングリコールである。

【0260】

新規な組成物は、クリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、洗眼剤、液剤または懸濁液剤の形で局所投与することもできる。

1日量は広い範囲で変更でき、それぞれの症例における個別の条件に合わせて調整される。一般に成人への投与に関しては適切な1日量を前記に述べたが、好ましいものとして記載した制限を適宜外れてもよい。1日量を1回量または分割量として投与できる。

【0261】

10

20

30

40

50

各種の送達システムには、カプセル剤、錠剤、たとえばゼラチンカプセル剤が含まれる。本発明はさらに、前記の治療、予防または抑制方法の実施に適したキットを含む。1態様においてキットは、コンドロイチン硫酸を含む1種類以上の前記形態の第1剤形および前記のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬またはそのプロドラッグを含む第2剤形を、本発明方法の実施に十分な量で含む。好ましくは、第1剤形と第2剤形を合わせると、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制のための療法有効量の化合物を構成する。他の態様においては、グルコサミンを含む第3剤形も存在する。好ましくは、第1剤形、第2剤形および第3剤形を合わせると、疼痛、炎症または炎症関連障害の治療、予防または抑制のための療法有効量の化合物を構成する。

【0262】

以下の実施例には本発明の態様を記載する。本明細書に開示する本発明の詳細または実際を考慮すると、特許請求の範囲に含まれる他の態様が当業者に明らかになるであろう。詳細および実施例は例示にすぎず、本発明の範囲および精神は特許請求の範囲により示されるものとする。実施例中、別途指示しない限り、%はすべて重量基準で示される。

【0263】

比較例1

この実施例は、セレコキシブの製造を示す。

工程1：1-(4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオンの製造

USP 5,760,068の開示に従って、4'-メチルアセトフェノン(5.26g, 39.2mmol)をアルゴン下で25mLのメタノールに溶解し、メタノール中(25%)ナトリウムメトキシド12mL(52.5mmol)を添加した。混合物を5分間攪拌し、5.5mL(46.2mmol)のトリフルオロ酢酸エチルを添加した。24時間の還流後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。100mLの10% HClを添加し、混合物を75mLの酢酸エチルで4回抽出した。抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過および真空濃縮すると8.47g(94%)の褐色の油が得られた。これをそれ以上精製せずに以下に使用した。

【0264】

工程2：4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドの製造

無水エタノール75mL中における工程1からのジオン(4.14g, 18.0mmol)に、4.26g(19.0mmol)の塩酸4-スルホンアミドフェニルヒドラジンを添加した。反応物をアルゴン下で24時間還流した。室温に冷却し、濾過した後、反応混合物を濃縮すると6.13gの橙色固体が得られた。この固体を塩化メチレン/ヘキサンから再結晶して、3.11g(8.2mmol, 46%)の生成物を淡黄色固体として得た；融点(mp)157~159℃；組成C₁₇H₁₄N₃O₂SF₃の計算値：C, 53.54；H, 3.70；N, 11.02。分析により得た組成はC, 53.17；H, 3.81；N, 10.90であった。

【0265】

実施例2

これは、セレブレックス(celebrex)およびコンドロイチン硫酸を含有する組成物、ならびにこの組み合わせを含有する医薬組成物の調製を示す。

【0266】

本発明の療法用組成物は、コンドロイチン硫酸A(600g, 製品番号C-8529としてSigma-Aldrich(ミズーリ州セントルイス)から入手)、コンドロイチン硫酸C(600g, 製品番号C-4384としてSigma-Aldrich(ミズーリ州セントルイス)から入手)、および4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(200g、比較例1で製造したもの、またはPharmacia Corporation(ミズーリ州セントルイス)から入手したもの)を、2種類の化合物のいずれかが分解するほどの剪

10

20

30

40

50

断力または温度を発生せずに粉末を密に混合するのに適した実験室用ミルまたは混合装置で混和することにより調製できる。混合後、このセレコキシブとコンドロイチン硫酸の組合わせは、約1000人分の1回投与単位を製造するのに十分な組成物となる。各単位剤形は、約1,200mgのコンドロイチン硫酸および約200mgのセレコキシブを含有する。

【0267】

所望により固体キャリアーその他の物質をこの療法用組成物と混和して医薬組成物を調製し、得られた医薬組成物をたとえばカプセル製造装置によりヒトが使用するためのカプセル剤にすることができる。この場合、各カプセル剤は1,200mgのコンドロイチン硫酸および200mgのセレコキシブを含有する。

10

【0268】

あるいは、コンドロイチン硫酸およびセレコキシブを液体キャリアー、たとえば生理食塩水に溶解して、ヒトが使用するのに適した医薬組成物にすることができる。ヒトが使用するためのこの液体医薬組成物の1回量は、1,200mgのコンドロイチン硫酸および200mgのセレコキシブを供給するのに十分な容量である。

【0269】

前記のいずれかのシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬およびいずれかのコンドロイチン硫酸源を含む療法用および医薬用の組成物を、同様な方法で調製できる。

実施例3

これは、セレブレックス (celebrex)、コンドロイチン硫酸およびグルコサミンを含有する組成物、ならびにこの組合わせを含有する医薬組成物の調製を示す。

20

【0270】

本発明の療法用組成物は、コンドロイチン硫酸A (600g, 製品番号C-8529としてSigma-Aldrich (ミズーリ州セントルイス) から入手)、コンドロイチン硫酸C (600g, 製品番号C-4384としてSigma-Aldrich (ミズーリ州セントルイス) から入手)、グルコサミン (1500g, D(+)-グルコサミン塩酸としてSigma-Aldrich (ミズーリ州セントルイス) から入手) および4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (200g, 比較例1で製造したもの、またはPharmacia Corporation (ミズーリ州セントルイス) から入手したもの) を、3種類の有効化合物のいずれかが分解するほどの剪断力または温度を発生せずに粉末を密に混合するのに適した実験室用ミルまたは混合装置で混和することにより調製できる。混合後、このセレコキシブ、コンドロイチン硫酸およびグルコサミンの組合わせは、約1000人分の1回投与単位を製造するのに十分な組成物となる。

30

【0271】

所望により固体キャリアーその他の物質をこの療法用組成物と混和して医薬組成物を調製し、得られた医薬組成物をたとえばカプセル製造装置によりヒトが使用するためのカプセル剤にすることができる。この場合、各カプセル剤は1200mgのコンドロイチン硫酸、1500mgのグルコサミンおよび200mgのセレコキシブを含有する。

【0272】

あるいは、コンドロイチン硫酸、グルコサミンおよびセレコキシブを液体キャリアー、たとえば生理食塩水に溶解して、ヒトが使用するのに適した医薬組成物にすることができる。ヒトが使用するためのこの液体医薬組成物の1回量は、1200mgのコンドロイチン硫酸、1500mgのグルコサミンおよび200mgのセレコキシブを供給するのに十分な容量である。

40

【0273】

前記のいずれかのシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬ならびにいずれかのコンドロイチン硫酸およびグルコサミン源を含む療法用および医薬用の組成物を、同様な方法で調製できる。

【0274】

50

実施例 4

これは、コンドロイチン硫酸およびセレコキシブの療法用組成物がもつ生物学的有効性の評価を示す。

【0275】

コンドロイチン硫酸およびセレコキシブを含有する療法用組成物を実施例2の記載に従って調製する。この組成物の生物学的有効性を、ラットのカラゲナン足蹠浮腫試験およびラットのカラゲナン誘発鎮痛試験により判定する。

【0276】

ラットのカラゲナン足蹠浮腫試験：

本質的にはWinterら（Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)）が記載した材料、試薬および方法を用いて、カラゲナン足浮腫試験を実施する。雄Sprague-Dawleyラットを、平均体重が可能な限り近似するように各群に選定する。水を自由に摂取させた状態で、ラットを試験前16時間以上絶食させる。0.5%メチルセルロースおよび0.025%界面活性剤を含有するキャリアービヒクルに懸濁した化合物、またはキャリアービヒクルのみを、ラットに経口投与する（1mL）。1時間後、1%カラゲナン／無菌0.9%生理食塩水の溶液0.1mLを一方の足への足底注射により投与し、デジタル指示計付き圧変換器に接続した偏位プレチスモメーターにより、注射した足の体積を測定する。カラゲナン注射の3時間後、再び足の体積を測定する。薬物処理動物群の平均足腫脹をプラセボ処理動物群のものと比較し、浮腫阻止率%を判定する（Otterness and Bliven, NSAISD試験のための実験室モデル, Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, (J. Lombardino編, 1985)）。阻止率%は、この方法で測定した対照足体積からの縮小率%を示す。これらのデータから、コンドロイチン硫酸とセレコキシブの組合わせが有効な抗炎症活性を与えることを示すと期待される。

【0277】

ラットのカラゲナン誘発鎮痛試験：

本質的にはHargreavesら（Pain, 32, 77 (1988)）が記載した材料、試薬および方法により、カラゲナンを用いたラット鎮痛試験を実施する。前記にカラゲナン足浮腫試験について記載したように雄Sprague-Dawleyラットを処理する。カラゲナン注射の3時間後、放射熱源として床下配置式の強力ランプを備えた透明な床をもつ特殊なPLEXIGLAS（登録商標）容器にラットを入れる。最初の20分が過ぎた後、注射した足または注射していない反対側の足に対する熱刺激を開始する。足の引込みにより光が遮断されると、光電池がランプおよびタイマーを切断するであろう。そこで、ラットが足を引込めるまでの時間を測定する。対照群および薬物処理群について引込みの遅れ（秒）を測定し、痛覚過敏足の引込みの阻止率%を判定する。この結果から、コンドロイチン硫酸とセレコキシブの組合わせが有効な鎮痛活性を与えることを示すと期待される。

【0278】

実施例 5

これは、マウスにおけるコラーゲン誘発関節炎に対するコンドロイチン硫酸およびセレコキシブの組成物の生物学的有効性を示す。

【0279】

コンドロイチン硫酸およびセレコキシブを含有する組成物を実施例2の記載に従って調製する。この組成物の生物学的有効性を、マウスにおけるコラーゲン誘発関節炎の誘発および評価により測定する。

【0280】

8～12週令雄DBA/1マウスに、0日目に完全フロイントアジュバント中のニワトリII型コラーゲン（CII）（Sigma）50μgを尾の基部に注射することにより関節炎を誘発する〔J. Stuart, Annual Rev. Immunol., 2, 199 (1984)の記載に従う〕。化合物を0.5%メチルセルロース（Sigma、ミ

ズーリ州セントルイス) および 0.025% Tween 20 (Sigma) 中に懸濁液として調製する。シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬 (セレコキシブ、比較例 1 に記載) およびコンドロイチン硫酸 (Sigma-Aldrich (ミズーリ州セントルイス) から入手) を、単独で、または実施例 2 に記載したように療法用組成物として組み合わせて投与する。化合物を非関節炎動物に胃管投与により 0.1 ml の容量で、コラーゲン注射後 20 日目から 55 日目の最終評価まで連続して 1 日 1 回投与する。動物を 21 日目に不完全フロイントアジュバント中のコラーゲン (CII) 50 µg でブースター処理する。次いで、関節炎の発症および重症度について動物を 56 日目まで毎週数回評価する。足の発赤または腫脹を伴う動物をいずれも関節炎として計数する。重症度の採点は、P. Wooley, et al., Trans. Proc., 15, 180 (1983) の記載に従って、各足につき 0~3 の評点 (各マウスについて最大評点 12) を用いて行う。動物の関節炎の発症を調べ、関節炎がみられた動物は重症度を判定する。関節炎の発症は、足または足指の腫脹または発赤を肉眼レベルで観察することにより判定される。重症度は下記の指針に従って判定される。要約すると、4 本の足とも正常である (すなわち発赤または腫脹を示さない) 動物を 0 と採点する。足指または足に何らかの発赤または腫脹があれば 1 と採点する。肉眼による足全体の腫脹、または変形を、2 と採点する。関節硬直を 3 と採点する。

【0281】

足の組織学的検査:

非関節炎動物の肉眼判定を確認するために、組織学的検査を実施できる。実験終了時に殺した動物から足を切除し、先の報文に従って固定および脱灰する [R. Jonsson, J. Immunol. Methods, 88, 109 (1986)]。試料を標準法によりパラフィン包埋し、薄切し、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色する。染色切片を細胞浸潤、滑液過形成、ならびに骨および軟骨の侵食について検査する。

【0282】

この結果は、シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬とコンドロイチン硫酸の組合わせがマウスのコラーゲン誘発関節炎に対する有効な処置であることを示すと期待される。実施例 3 に記載したコンドロイチン硫酸、グルコサミンおよびシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬を含む組成物を用いて実施例 4 および 5 を反復した結果から、この組合わせがマウスにおいて有効な抗炎症活性、有効な鎮痛活性をもち、コラーゲン誘発関節炎の有効な処置であることを示すと期待される。

【0283】

本明細書に引用したすべての報文、刊行物、特許、特許出願、供覧物、テキスト、レポート、原稿、パンフレット、書籍、インターネットポスティング、雑誌、定期刊行物など (限定ではない) の参考文献すべてを全体として本明細書に援用する。本明細書中における参考文献についての考察は、それらの著者が行った主張を概説するためのものにすぎず、いずれかの参考文献が先行技術を構成すると認めたわけではない。出願人は引用した参考文献の精確さおよび妥当性に反論する権利を保持する。

【0284】

以上の記載からみて、本発明の幾つかの利点が達成され、かつ他の有利な結果が得られることが認められるであろう。

前記方法および組成物において、本発明の範囲から逸脱することなく多様な変更をなしうるので、本明細書に含まれるすべての事項は説明のためのものであって、限定のためのものではないと解釈すべきである。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/015799 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/737,
31/42, 31/501, 31/415, A61P 29/00 // (A61K 31/737,
31/42) (A61K 31/737, 31/50) (A61K 31/737, 31/501)
(A61K 31/737, 31/415)(74) Agents: WARNER, James, M. et al.; Pharmacia Corpo-
ration, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh
Boulevard, Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/25673

(22) International Filing Date: 13 August 2002 (13.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/312,211 14 August 2001 (14.08.2001) US
10/215,539 9 August 2002 (09.08.2002) US

(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA CORPORATION [US/AU]; Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Boulevard, Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PULASKI, Steven, P. [US/US]; 4 Thoroughbred Drive, Branchburg, NJ 08876 (US). KUNDEI, Susan [US/CH]; Saint Alban Anlage 25, CH-4052 Basel (CH).



WO 03/015799 A1

(54) Title: COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF PAIN AND INFLAMMATION WITH A CYCLOOXYGENASE-2 SELECTIVE INHIBITOR AND CHONDROITIN SULFATE

(57) Abstract: A method of treating, preventing, or inhibiting pain, inflammation or inflammation-associated disorder in a subject in need of such treatment or prevention provides for treating the subject with chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, or a prodrug thereof, wherein the amount of chondroitin sulfate and the amount of a cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof together constitute a pain or inflammation suppressing treatment or prevention effective amount. Glucosamine can optionally be present. Compositions that contain the combination of chondroitin sulfate and cyclooxygenase-2 selective inhibitor and, optionally, the glucosamine, are disclosed, as are pharmaceutical compositions.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF PAIN AND INFLAMMATION WITH A
CYCLOOXYGENASE-2 SELECTIVE INHIBITOR AND CHONDROITIN SULFATE

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

(1) Field of the Invention:

 The present invention relates to methods for the treatment and prevention of pain and inflammation and compositions for such treatment, and more particularly to methods for the treatment and prevention of pain
10 and inflammation in subjects needing such treatment and prevention and to compositions comprising a cyclooxygenase-2 selective inhibitor that are useful in such methods.

(2) Description of Related Art:

 Inflammation is a manifestation of the body's response to tissue
15 damage and infection. Although the complex mechanisms of inflammation are not fully elucidated, inflammation is known to have a close relationship with the immune response and to be associated with pain and fever in the subject.

 Prostaglandins are known to be important mediators of
20 inflammation, as well as to regulate other significant, non-inflammation-related, functions. Regulation of the production and activity of prostaglandins has been a common target of antiinflammatory drug discovery activities. However, common non-steroidal antiinflammatory
25 drugs (NSAIDs) that are active in reducing the prostaglandin-induced pain and swelling associated with the inflammation process also have an effect, sometimes adverse, upon other prostaglandin-regulated processes not associated with the inflammation process.

 The mechanism ascribed to many of the common NSAIDs is the modulation of prostaglandin synthesis by inhibition of cyclooxygenases
30 that catalyze the transformation of arachidonic acid -- the first step in the prostaglandin synthesis pathway. It has recently been discovered that two cyclooxygenases are involved in this transformation. These enzymes

WO 03/015799

PCT/US02/25673

have been termed cyclooxygenase-1 (Cox-1) and cyclooxygenase-2 (Cox-2). See, Needleman, P. *et al.*, *J. Rheumatol.*, 24, Suppl.49:6 - 8 (1997). See, Fu, J. Y., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 265(28):16737-40 (1990). Cox-1 has been shown to be a constitutively produced enzyme that is involved in many of the non-inflammatory regulatory functions associated with prostaglandins. Cox-2, on the other hand, is an inducible enzyme having significant involvement in the inflammatory process. Inflammation causes the induction of Cox-2, leading to the release of prostanoids, which sensitize peripheral nociceptor terminals and produce localized pain hypersensitivity. See, *e.g.*, Samad, T. A. *et al.*, *Nature*, 410(6827):471-5 (2001). Many of the common NSAIDs are now known to be inhibitors of both Cox-1 and Cox-2. Accordingly, when administered in sufficiently high levels, these NSAIDs affect not only the inflammatory consequences of Cox-2 activity, but also the beneficial activities of Cox-1.

Recently, compounds that selectively inhibit cyclooxygenase-2 have been discovered. These compounds selectively inhibit the activity of Cox-2 to a much greater extent than the activity of Cox-1. Advantages provided by the new cyclooxygenase-2 selective inhibitors include the capacity to prevent or reduce inflammation while avoiding harmful side effects associated with the inhibition of Cox-1. Thus, cyclooxygenase-2 selective inhibitors have shown great promise for use in therapies -- especially those which require extended administration, such as for pain and inflammation control for arthritis. Additional information on the identification of cyclooxygenase-2 selective inhibitors can be found in: (1) Buttgerit, F. *et al.*, *Am. J. Med.*, 110(3 Suppl. 1):13-9 (2001), (2) Osiri, M. *et al.*, *Arthritis Care Res.*, 12(5):351-62 (1999), (3) Buttar, N.S. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 75(10):1027-38 (2000), (4) Wollheim, F. A., *Current Opin. Rheumatol.*, 13:193-201 (2001), (5) U.S. Patent Nos. 5,434,178 (1,3,5-trisubstituted pyrazole compounds), (6) 5,476,944 (derivatives of cyclic phenolic thioethers), (7) 5,643,933 (substituted sulfonylphenylheterocycles), (8) 5,859,257 (isoxazole compounds), (9) 5,932,598 (prodrugs of benzenesulfonamide-containing Cox-2 inhibitors),

WO 03/015799

PCT/US02/25673

(10) 6,156,781 (substituted pyrazolyl benzenesulfonamides), (11) 6,110,960 (for dihydrobenzopyran and related compounds).

The identity, efficacy and side effects of new cyclooxygenase-2 selective inhibitors for the treatment of inflammation have been reported.

- 5 Exemplary references include: (1) Hillson, J. L. *et al.*, *Expert Opin. Pharmacother.*, 1(5):1053-66 (2000), (for rofecoxib, Vioxx®, Merck & Co., Inc.), (2) Everts, B. *et al.*, *Clin. Rheumatol.*, 19(5):331-43 (2000), (for celecoxib, Celebrex®, Pharmacia Corporation, and rofecoxib), (3) Jamali, F., *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 4(1):1 - 6 (2001), (for celecoxib), (4) U.S. Patent
- 10 Nos. 5,521,207 and 5,760,068 (for substituted pyrazolyl benzenesulfonamides), (5) Davies, N. M. *et al.*, *Clinical Genetics*, Abstr. at <http://www.mmhc.com/cg/articles/CG0006/davies.html> (for meloxicam, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, deracoxib, and rofecoxib); <http://www.celebrex.com> (for celecoxib), (6)
- 15 <http://www.docguide.com/dg.nsf/PrintPrint/F1F8DDD2D8B009408525698F00742187>, 5/9/2001 (for etoricoxib, MK-663, Merck & Co., Inc.), (7) Saag, K. *et al.*, *Arch. Fam. Med.*, 9(10):1124 - 34 (2000), (for rofecoxib), (8) International Patent Publication No. WO 00/24719 (for ABT 963, Abbott Laboratories).

- 20 Although cyclooxygenase-2 selective inhibitors recently have been targets of intense research in the area of treatment and prevention of inflammation, especially related to arthritis treatment, other compounds have also been reported to be useful for anti-inflammatory applications. For example, orally administered chondroitin sulfate has been reported to
- 25 have a tropism for cartilaginous tissues in rats and for knee tissues in humans, and to significantly decrease granuloma formation due to sponge implants in rats. Palmieri, L. *et al.*, *Osteoarthritis Cartilage*, 6(Suppl. A):14 - 21 (1998). Soll *et al.* in U. S. Patent No. 5,498,606 described a method of protecting or ameliorating a human or animal joint cavity from the effects
- 30 of trauma -- such as inflammation -- by injecting chondroitin sulfate into the joint cavity. Direct injection into a joint was also described in European Patent Application EP 0 911 025 A1, where microcapsules containing a

WO 03/015799

PCT/US02/25673

high molecular weight biodegradable and biocompatible material and a drug were reported to be useful for treatment of arthropathy. Meloxicam was one of many materials that could be used as the drug. It was reported that when the preparation was used in the form of an injection, the microcapsules could be suspended in a dispersion medium, which could contain hyaluronic acid, chondroitin sulfate, or salts thereof.

In European Patent Application EP 0 855 179 A2, it was reported that coated capsules containing a liposome powder encapsulating a drug were useful to improve the oral bioavailability of difficult-to-absorb drugs. Chondroitin-4-sulfate and chondroitin-6-sulfate were listed among a large number of potential drugs that could be encapsulated according to the described method, as was nimesulide. There was no mention, however, of any mixtures of the drugs.

Glucosamine is another compound that has been reported to be beneficial in the treatment of osteoarthritis. See, e.g., Walker-Bone, K. *et al.*, *BMJ* 322:673 (2001). See, e.g., Creamer, P., *Curr. Opin. Rheumatol.*, 12(5):450-5 (2000). See, e.g., McAlindon, T. E. *et al.*, *JAMA* 283(11):1469-75 (2000). N-acetylglucosamine has been reported by Shikhman, A. R. *et al.*, in *J. Immunol.*, 166(8):5155-60 (2001), to prevent il-1beta-mediated activation of human chondrocytes to result in anti-inflammatory activity. Rubin, B. R. *et al.*, in *Adv. Chitin Sci.*, 4(EUCHIS'99):266-269 (2000), reported the use of N-acetyl-D-glucosamine as a sustained release source of glucosamine. The long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression was reported by Reginster, J. Y. *et al.*, in *Lancet*, 357:251-6 (2001). This group reported that a group of patients with knee osteoarthritis had no significant joint-space loss in 3 years when taking 1500 mg/day of glucosamine sulfate. A comment on the article by McAlindon, T., *Lancet*, 357(9252):247-8, suggested that health care professionals should accommodate the possibility that a nutritional supplement, such as glucosamine, may have valuable therapeutic effects for osteoarthritis.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

Combinations of glucosamine with other materials have also been reported to be useful for the treatment of arthritis and inflammation. In WO 00/74696, Zhong *et al.*, discussed the use of glucosamine and at least one Chinese herb selected from *Tripterygium wilfordii*, *Ligustrum lucidum* and *Erycibe schmidtii* for alleviating the symptoms of an ailment that involves the inflammation or degeneration of joint tissues, such as arthritis. The publication speculated that both *Ligustrum lucidum* and *Tripterygium wilfordii* could affect the activity of the Cox-2 enzyme. It is known, however, that the triterpenoids, ursolic acid and oleanic acid, which are the enzyme inhibitory compounds of *Ligustrum lucidum* extracts, are not substantially more selective for the inhibition of Cox-2 than for Cox-1. See, for example, Ringbom, T. *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 61(10):1212 - 1215 (1998). Furthermore, it is known that extracts of *Tripterygium wilfordii* act primarily by suppressing the expression of Cox-2 mRNA, rather than by inhibiting the activity of the Cox-2 enzyme. See, Tao, X. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41(1):130 - 138 (1998); Maekawa, K. *et al.*, *Inflamm. Res.*, 48(11):575 - 581 (1999); and Tao, X. *et al.*, *Inflamm. Res.*, 48(3):139 - 148 (1999), among others.

The combination of chondroitin sulfate with glucosamine, with or without the presence of other materials, was described by Towheed, T. E. *et al.*, in *JAMA* 283(11):1483-1484 (2000). The same combination was reported by Canapp, S.O. *et al.*, in *Am. J. Vet. Res.*, 60(12):1552 - 7 (1999), who believed that orally administered glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate had a protective effect against chemically induced synovitis and associated bone remodeling in dogs. U.S. Patent Nos. 6,162,787; 6,136,795; 5,929,050; 5,916,565; 5,888,514; 5,840,715; 4,772,591; and 4,473,551, also report glucosamine combinations with chondroitin sulfate. Henderson, R. W., in WO 9827988 described an aminosugar and glycosaminoglycan composition for the treatment and repair of connective tissue. A commercial dietary supplement, Flex-A-Min®, is reported to provide a combination of glucosamine, chondroitin

WO 03/015799

PCT/US02/25673

sulfate and methylsulfonylmethane, and is directed at subjects with arthritis and joint pain.

Labeled chondroitin sulfate and glucosamine have also been widely used for the measurement of proteoglycan metabolism. For example, the effect of meloxicam, aceclofenac and diclofenac on the metabolism of newly synthesized proteoglycan and hyaluronan in osteoarthritic cartilage explants was studied by Blot *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 131(7):1413-1421 (2000), by *in vitro* administration of each of the NSAIDs to the explants. Similar uses for glucosamine have been reported in Sasaki, T. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 66(2):764-70 (1989), among others.

Even though the treatment and prevention of pain and inflammation, such as is caused by arthritis and other inflammation-associated disorders, has advanced very significantly during the past several years, there still remains a need for improved methods and compositions that prevent and/or treat pain and inflammation, and particularly for methods and compositions that are efficacious for such applications in physiologically acceptable dosages, and which are selective in their physiological impact.

SUMMARY OF THE INVENTION

Briefly, therefore the invention is directed to a novel method for the treatment, prevention, or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder in a subject in need of such treatment, prevention, or inhibition, comprising administering chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof to the subject.

The invention is also directed to a novel method for the treatment of a subject that has need of the treatment or prevention of disorders having an inflammatory component, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective dose of chondroitin sulfate and cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. In one embodiment, of the novel method, glucosamine is also present.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

The invention is also directed to a novel composition for the treatment, prevention, or inhibition of pain, inflammation, or inflammation-associated disorder comprising chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof.

5 The invention is also directed to a novel pharmaceutical composition comprising chondroitin sulfate; a cyclooxygenase-2 specific inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof; and a pharmaceutically-acceptable excipient.

10 The invention is also directed to a novel kit that is suitable for use in the treatment, prevention or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder, the kit comprises a first dosage form comprising chondroitin sulfate and a second dosage form comprising a cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof, in quantities which
15 comprise a therapeutically effective amount of the compounds for the treatment, prevention, or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder. Optionally, the kit can also contain a third dosage form comprising glucosamine.

Several advantages are achieved by the present invention, including the provision of an improved method and a composition that
20 prevent and/or treat pain and/or inflammation, and also a method and a composition that are efficacious for such applications in physiologically acceptable dosages, and which are selective in their physiological impact.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

In accordance with the present invention, it has been discovered
25 that pain, inflammation and inflammation-associated disorders can be prevented and/or treated in subjects that are in need of such prevention or treatment by treating the subject with a combination of chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor. Optionally, glucosamine can also be present in the combination.

30 The amount of the chondroitin sulfate and the amount of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor that are used in the treatment are selected so that together they constitute a pain or inflammation

WO 03/015799

PCT/US02/25673

5 suppressing treatment or prevention effective amount. In those
embodiments where glucosamine is present, the amount of glucosamine is
selected so that the when it is used in combination with the
cyclooxygenase-2 selective inhibitor and the chondroitin sulfate, a dosage
of the combination provides a pain or inflammation suppressing treatment
or prevention effective amount.

10 The novel method of treating a subject with a combination of
chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor provides a
safe and efficacious method for preventing and alleviating pain and
inflammation and for preventing and treating inflammation-associated
disorders. In addition to being an efficacious method and composition for
preventing and/or alleviating pain and inflammation in a treated subject,
such method and composition might also provide desirable properties
such as stability, ease of handling, ease of compounding, lack of side
15 effects, ease of preparation or administration, and the like.

The novel method and compositions comprise the use of
chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor.

20 The chondroitin sulfate that is useful in the present method and
compositions is a glycosaminoglycan having N-acetylchondrosine as a
disaccharide repeating unit. The chondroitin sulfate can be supplied by any
material that contains chondroitin sulfate A (an alternating copolymer of β -
glucuronic acid-[1 $\rightarrow$ 3]-N-acetyl- β -galactosamine-4-sulfate-[1 $\rightarrow$ 4]), or
chondroitin sulfate C (an alternating copolymer of β -glucuronic acid-[1 $\rightarrow$ 3]-
N-acetyl- β -galactosamine-6-sulfate-[1 $\rightarrow$ 4]), or a mixture thereof.

25 Chondroitin sulfate that is used in the present method and compositions
should be of pharmaceutically acceptable quality.

30 The chondroitin sulfate can be supplied in a purified form, or by
fractions, hydrolyzates, isolates, or extracts of cartilage or other natural
materials, which fractions, hydrolyzates, isolates or extracts contain either
chondroitin sulfate A, or chondroitin sulfate C, or a mixture of these two.
Common methods of producing chondroitin sulfate involve purification
from bovine, whale and shark cartilage. The chondroitin sulfate can be in

WO 03/015799

PCT/US02/25673

the form of a salt and, particularly when supplied as an isolate from a naturally occurring material, can be accompanied by other naturally occurring materials, as long as they are also pharmaceutically acceptable.

5 It is believed that chondroitin sulfate having a lower relative molecular weight is better absorbed orally than products having higher molecular weight. A preferred chondroitin sulfate has a weight average molecular weight of less than about 16.9 kilodaltons, and a molecular weight of less than about 10 kilodaltons is more preferred.

10 A preferred type of chondroitin sulfate A is that supplied as Product Number C-8529, by Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. A preferred type of chondroitin sulfate C is that supplied as Product Number C-4384, by Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. Moreover, the chondroitin sulfate can be supplied as any one or more of the chondroitin disaccharides listed as Product Numbers C-3920, C-4045, C-4170, C-5820, C-3670, C-5445, C-5320, and C-5945, in the Sigma Catalog, 2000 - 2001, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO.

15 The chondroitin sulfate of the present method is administered with a cyclooxygenase-2 selective inhibitor. Any cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof that meets the criteria described below can be used in the subject method.

20 Another component of the combination of the present invention is a cyclooxygenase-2 selective inhibitor. The terms "cyclooxygenase-2 selective inhibitor", or "Cox-2 selective inhibitor", which can be used interchangeably herein, embrace compounds which selectively inhibit cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1, and also include

25 pharmaceutically acceptable salts of those compounds.

In practice, the selectivity of a Cox-2 inhibitor varies depending upon the condition under which the test is performed and on the inhibitors being tested. However, for the purposes of this specification, the selectivity of a Cox-2 inhibitor can be measured as a ratio of the *in vitro* or

30 *in vivo* IC₅₀ value for inhibition of Cox-1, divided by the IC₅₀ value for inhibition of Cox-2 (Cox-1 IC₅₀/Cox-2 IC₅₀). A Cox-2 selective inhibitor is

WO 03/015799

PCT/US02/25673

any inhibitor for which the ratio of Cox-1 IC_{50} to Cox-2 IC_{50} is greater than 1. In preferred embodiments, this ratio is greater than 2, more preferably greater than 5, yet more preferably greater than 10, still more preferably greater than 50, and more preferably still greater than 100.

5 As used herein, the term " IC_{50} " refers to the concentration of a compound that is required to produce 50% inhibition of cyclooxygenase activity. Preferred cyclooxygenase-2 selective inhibitors of the present invention have a cyclooxygenase-2 IC_{50} of less than about 1 μ M, more preferred of less than about 0.5 μ M, and even more preferred of less than
10 about 0.2 μ M.

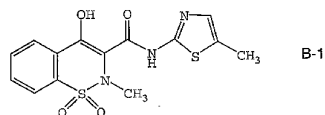
Preferred cyclooxygenase-2 selective inhibitors have a cyclooxygenase-1 IC_{50} of greater than about 1 μ M, and more preferably of greater than 20 μ M. Such preferred selectivity may indicate an ability to reduce the incidence of common NSAID-induced side effects.

15 Also included within the scope of the present invention are compounds that act as prodrugs of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. As used herein in reference to Cox-2 selective inhibitors, the term "prodrug" refers to a chemical compound that can be converted into an active Cox-2 selective inhibitor by metabolic or simple chemical processes
20 within the body of the subject. One example of a prodrug for a Cox-2 selective inhibitor is parecoxib, which is a therapeutically effective prodrug of the tricyclic cyclooxygenase-2 selective inhibitor valdecoxib. An example of a preferred Cox-2 selective inhibitor prodrug is parecoxib sodium. A class of prodrugs of Cox-2 inhibitors is described in U.S. Patent
25 No. 5,932,598.

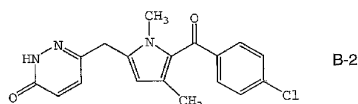
The cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention can be, for example, the Cox-2 selective inhibitor meloxicam, Formula B-1 (CAS registry number 71125-38-7), or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
30

WO 03/015799
:

PCT/US02/25673



5 In another embodiment of the invention the cyclooxygenase-2 selective inhibitor can be the Cox-2 selective inhibitor RS 57067, 6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone, Formula B-2 (CAS registry number 179382-91-3), or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.



10

In a another embodiment of the invention the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is of the chromene/chroman structural class that is a substituted benzopyran or a substituted benzopyran analog, and even more preferably selected from the group consisting of substituted

15 benzothiopyrans, dihydroquinolines, or dihydronaphthalenes having the structure of any one of the compounds having a structure shown by general Formulas I, II, III, IV, V, and VI, shown below, and possessing, by way of example and not limitation, the structures disclosed in Table 1, including

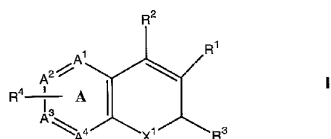
20 the diastereomers, enantiomers, racemates, tautomers, salts, esters, amides and prodrugs thereof.

Benzopyrans that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include substituted benzopyran derivatives that are described in U.S. Patent No. 6,271,253. One such

WO 03/015799

PCT/US02/25673

class of compounds is defined by the general formula shown below in formulas I:



- 5 wherein X^1 is selected from O, S, CR^b and NR^a ;
 wherein R^a is selected from hydrido, C_1-C_3 -alkyl, (optionally
 substituted phenyl)- C_1-C_3 -alkyl, acyl and carboxy- C_1-C_6 -alkyl;
 wherein each of R^b and R^c is independently selected from hydrido,
 C_1-C_3 -alkyl, phenyl- C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -perfluoroalkyl, chloro, C_1-C_6 -
 10 alkylthio, C_1-C_6 -alkoxy, nitro, cyano and cyano- C_1-C_3 -alkyl; or wherein
 $CR^b R^c$ forms a 3-6 membered cycloalkyl ring;
 wherein R^1 is selected from carboxyl, aminocarbonyl, C_1-C_6 -
 alkylsulfonylaminocarbonyl and C_1-C_6 -alkoxycarbonyl;
 wherein R^2 is selected from hydrido, phenyl, thienyl, C_1-C_6 -alkyl and C_2 -
 15 C_6 -alkenyl;
 wherein R^3 is selected from C_1-C_3 -perfluoroalkyl, chloro, C_1-C_6 -
 alkylthio, C_1-C_6 -alkoxy, nitro, cyano and cyano- C_1-C_3 -alkyl;
 wherein R^4 is one or more radicals independently selected from
 hydrido, halo, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkynyl, halo- C_2-C_6 -
 20 alkynyl, aryl- C_1-C_3 -alkyl, aryl- C_2-C_6 -alkynyl, aryl- C_2-C_6 -alkenyl, C_1-C_6 -
 -alkoxy, methylenedioxy, C_1-C_6 -alkylthio, C_1-C_6 -alkylsulfinyl, aryloxy,
 arylthio, arylsulfinyl, heteroaryloxy, C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl, aryl- C_1 -
 C_6 -alkyloxy, heteroaryl- C_1-C_6 -alkyloxy, aryl- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl,
 C_1-C_6 -haloalkyl, C_1-C_6 -haloalkoxy, C_1-C_6 -haloalkylthio, C_1-C_6 -
 25 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 -haloalkylsulfonyl, C_1-C_3 -(haloalkyl- C_1-C_3 -

WO 03/015799

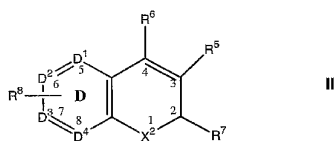
PCT/US02/25673

hydroxyalkyl, C₁-C₆-hydroxyalkyl, hydroxyimino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino, arylamino, aryl-C₁-C₆-alkylamino, heteroaryl-amino, heteroaryl-C₁-C₆-alkylamino, nitro, cyano, amino, aminosulfonyl, C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aryl-C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, heteroaryl-C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, heterocyclisulfonyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, aryl-C₁-C₆-alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aryl-C₁-C₆-alkylcarbonyl, heteroaryl-C₁-C₆-alkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, formyl, C₁-C₆-haloalkylcarbonyl and C₁-C₆-alkylcarbonyl; and

wherein the A ring atoms A¹, A², A³ and A⁴ are independently selected from carbon and nitrogen with the proviso that at least two of A¹, A², A³ and A⁴ are carbon;

or wherein R⁴ together with ring A forms a radical selected from naphthyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoliziny, quinoxaliny and dibenzofuryl; or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another class of benzopyran derivatives that can serve as the Cox-2 selective inhibitor of the present invention includes a compound having the structure of formula II:



wherein X² is selected from O, S, CR²R³ and NR²;

wherein R⁴ is selected from hydrido, C₁-C₃-alkyl, (optionally substituted phenyl)-C₁-C₃-alkyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, benzylsulfonyl, acyl and carboxy-C₁-C₆-alkyl;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- wherein each of R^b and R^c is independently selected from hydrido, C₁-C₃-alkyl, phenyl-C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-perfluoroalkyl, chloro, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkoxy, nitro, cyano and cyano-C₁-C₃-alkyl; or wherein CR^aR^b form a cyclopropyl ring;
- 5 wherein R⁵ is selected from carboxyl, aminocarbonyl, C₁-C₆-alkylsulfonylamino-carbonyl and C₁-C₆-alkoxycarbonyl;
- wherein R⁶ is selected from hydrido, phenyl, thienyl, C₂-C₆-alkynyl and C₂-C₆-alkenyl;
- 10 wherein R⁷ is selected from C₁-C₃-perfluoroalkyl, chloro, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkoxy, nitro, cyano and cyano-C₁-C₃-alkyl;
- wherein R⁸ is one or more radicals independently selected from hydrido, halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, halo-C₂-C₆-alkynyl, aryl-C₁-C₃-alkyl, aryl-C₂-C₆-alkynyl, aryl-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoxy, methylenedioxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulfinyl, —O(CF₂)₂O—, 15 arylloxy, arylthio, arylsulfinyl, heteroarylloxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, aryl-C₁-C₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁-C₆-alkyloxy, aryl-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-haloalkoxy, C₁-C₆-haloalkylthio, C₁-C₆-haloalkylsulfinyl, C₁-C₆-haloalkylsulfonyl, C₁-C₃-(haloalkyl-C₁-C₃-hydroxyalkyl), C₁-C₆-hydroxyalkyl, hydroxyimino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino, arylamino, aryl-C₁-C₆-alkylamino, heteroarylamino, 20 heteroaryl-C₁-C₆-alkylamino, nitro, cyano, amino, aminosulfonyl, C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aryl-C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, heteroaryl-C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, heterocyclylsulfonyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, aryl-C₁-C₆-alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aryl-C₁-C₆-alkylcarbonyl, heteroaryl-C₁-C₆-alkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, formyl, C₁-C₆-haloalkylcarbonyl and C₁-C₆-alkylcarbonyl; and
- 25 wherein the D ring atoms D¹, D², D³ and D⁴ are independently selected from carbon and nitrogen with the proviso that at least two of D¹, D², D³ and D⁴ are carbon; or
- 30

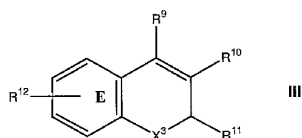
WO 03/015799

PCT/US02/25673

wherein R⁸ together with ring D forms a radical selected from naphthyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoliziny, quinoxaliny and dibenzofuryl; or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other benzopyran Cox-2 selective inhibitors useful in the practice of the present invention are described in U.S. Patent Nos. 6,034,256 and 6,077,850. The general formula for these compounds is shown in formula III:

Formula III is:



10

wherein X³ is selected from the group consisting of O or S or NR^a;

wherein R^a is alkyl;

wherein R⁹ is selected from the group consisting of H and aryl;

15

wherein R¹⁰ is selected from the group consisting of carboxyl,

aminocarbonyl, alkylsulfonylaminocarbonyl and alkoxycarbonyl;

wherein R¹¹ is selected from the group consisting of haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl optionally substituted with one or more radicals selected from alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

20

wherein R¹² is selected from the group consisting of one or more

radicals selected from H, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy,

heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy,

alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroaryl amino,

heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl,

arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl,

25

heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl,

hydroxyarylcarbonyl, nitroaryl, optionally substituted aryl, optionally

WO 03/015799

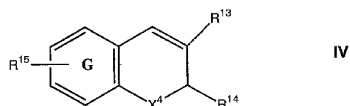
PCT/US02/25673

substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl; or

wherein R^{12} together with ring E forms a naphthyl radical; or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

5 including the diastereomers, enantiomers, racemates, tautomers, salts, esters, amides and prodrugs thereof.

A related class of compounds useful as cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the present invention is described by Formulas IV and V:



10

wherein X^4 is selected from O or S or NR^a ;

wherein R^a is alkyl;

wherein R^{13} is selected from carboxyl, aminocarbonyl,

15 alkylsulfonylaminocarbonyl and alkoxycarbonyl;

wherein R^{14} is selected from haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl optionally substituted with one or more radicals selected from alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

wherein R^{15} is one or more radicals selected from hydrido, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, 20 aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl;

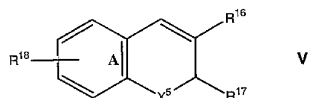
25

WO 03/015799
 §

PCT/US02/25673

or wherein R¹⁵ together with ring G forms a naphthyl radical;
 or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Formula V is:



5

wherein:

X⁵ is selected from the group consisting of O or S or NR^b;

R^b is alkyl;

10 R¹⁸ is selected from the group consisting of carboxyl, aminocarbonyl, alkylsulfonylaminocarbonyl and alkoxycarbonyl;

R¹⁷ is selected from the group consisting of haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl, wherein haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl, and aryl each is independently optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

15 R¹⁶ is one or more radicals selected from the group consisting of hydrido, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroaryl amino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl; or wherein R¹⁸ together with ring A

25 forms a naphthyl radical;

or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

The cyclooxygenase-2 selective inhibitor may also be a compound of Formula V, wherein:

WO 03/015799
;

PCT/US02/25673

- X⁵ is selected from the group consisting of oxygen and sulfur;
 R¹⁶ is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl,
 lower aralkyl and lower alkoxy carbonyl;
 R¹⁷ is selected from the group consisting of lower haloalkyl, lower
 5 cycloalkyl and phenyl; and
 R¹⁸ is one or more radicals selected from the group consisting of
 hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy,
 lower alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5-
 10 membered heteroarylalkylaminosulfonyl, 6-membered
 heteroarylalkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, 5-membered
 nitrogen-containing heterocyclosulfonyl, 6-membered-nitrogen containing
 heterocyclosulfonyl, lower alkylsulfonyl, optionally substituted phenyl,
 lower aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl; or
 wherein R¹⁸ together with ring A forms a naphthyl radical;
 15 or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.
 The cyclooxygenase-2 selective inhibitor may also be a compound of
 Formula V, wherein:
 X⁵ is selected from the group consisting of oxygen and sulfur;
 R¹⁶ is carboxyl;
 20 R¹⁷ is lower haloalkyl; and
 R¹⁸ is one or more radicals selected from the group consisting of
 hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower
 alkylamino, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5-membered
 heteroarylalkylaminosulfonyl, 6-membered heteroarylalkylaminosulfonyl,
 25 lower aralkylaminosulfonyl, lower alkylsulfonyl, 6-membered nitrogen-
 containing heterocyclosulfonyl, optionally substituted phenyl, lower
 aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl; or wherein R¹⁸ together with ring
 A forms a naphthyl radical;
 or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.
 30 The cyclooxygenase-2 selective inhibitor may also be a compound of
 Formula V, wherein:
 X⁵ is selected from the group consisting of oxygen and sulfur;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

R¹⁶ is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl and lower alkoxy carbonyl;

R¹⁷ is selected from the group consisting of fluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, 5 dichloropropyl, difluoromethyl, and trifluoromethyl; and

R¹⁸ is one or more radicals selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, *tert*butyloxy, 10 trifluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-ethylsulfonyl, 2,2-dimethylethylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, 15 N-(2-methylpropyl)aminosulfonyl, N-morpholiniosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, 2,2-dimethylpropylcarbonyl, phenylacetyl and phenyl; or wherein R² together with ring A forms a naphthyl radical; or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

The cyclooxygenase-2 selective inhibitor may also be a compound of 20 Formula V, wherein:

X⁵ is selected from the group consisting of oxygen and sulfur;

R¹⁶ is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl and lower alkoxy carbonyl;

R¹⁷ is selected from the group consisting of trifluoromethyl and 25 pentafluoroethyl; and

R¹⁸ is one or more radicals selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-methylpropylaminosulfonyl, N-morpholiniosulfonyl, methylsulfonyl, 30

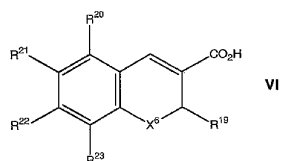
WO 03/015799

PCT/US02/25673

benzylcarbonyl, and phenyl; or wherein R¹⁸ together with ring A forms a naphthyl radical;

or an isomer or prodrug thereof.

The cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention
5 can also be a compound having the structure of Formula VI:



wherein:

X⁶ is selected from the group consisting of O and S;

10 R¹⁸ is lower haloalkyl;

R²⁰ is selected from the group consisting of hydrido, and halo;

R²¹ is selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkoxy, lower alkoxy, lower aralkylcarbonyl, lower dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl,
15 lower heteroaralkylaminosulfonyl, 5-membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl, and 6-membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl;

R²² is selected from the group consisting of hydrido, lower alkyl, halo, lower alkoxy, and aryl; and

20 R²³ is selected from the group consisting of the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, and aryl;
or an isomer or prodrug thereof.

The cyclooxygenase-2 selective inhibitor can also be a compound of having the structure of Formula VI, wherein:

25 X⁶ is selected from the group consisting of O and S;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

R¹⁹ is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluoroethyl;

R²⁰ is selected from the group consisting of hydrido, chloro, and fluoro;

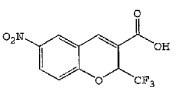
5 R²¹ is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, iodo, methyl, tert-butyl, trifluoromethoxy, methoxy, benzylcarbonyl, dimethylaminosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, methylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, phenylethylaminosulfonyl, methylpropylaminosulfonyl, methylsulfonyl, and morpholinosulfonyl;

10 R²² is selected from the group consisting of hydrido, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, chloro, methoxy, diethylamino, and phenyl; and

R²³ is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, tert-butyl, methoxy, and phenyl; or an isomer or prodrug thereof.

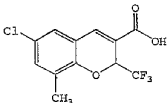
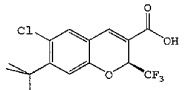
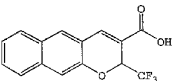
15

Table 1. Examples of Chromene Cox-2 Selective Inhibitors

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
B-3	 6-Nitro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

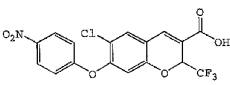
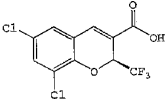
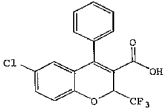
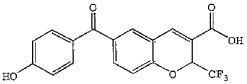
WO 03/015799

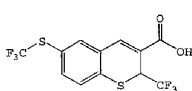
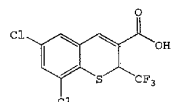
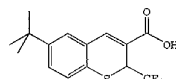
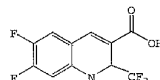
PCT/US02/25673

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
B-4	 6-Chloro-8-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
B-5	 (S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
B-6	 2-Trifluoromethyl-2H-naphtho[2,3-b]pyran-3-carboxylic acid

WO 03/015799
{

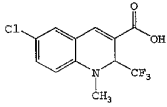
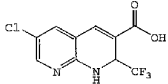
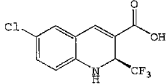
PCT/US02/25673

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
B-7	 6-Chloro-7-(4-nitrophenoxy)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
B-8	 ((S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
B-9	 6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-4-phenyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
B-10	 6-(4-Hydroxybenzoyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
B-11	 2-(Trifluoromethyl)-6-((trifluoromethyl)thio)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid
B-12	 6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid
B-13	 6-(1,1-Dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid
B-14	 6,7-Difluoro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

WO 03/015799

PCT/US02/25673

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
B-15	 6-Chloro-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid
B-16	 6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1,2-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid
B-17	 (S)-6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

Examples of specific compounds that are useful for the cyclooxygenase-2 selective inhibitor include (without limitation):

- 5 a1) 8-acetyl-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl-imidazo(1,2-a)pyridine;
- a2) 5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl-3-phenyl-2-(5H)-furanone;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- a3) 5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- a4) 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 5 a5) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide
- a6) 4-(3,5-bis(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- a7) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 10 a8) 4-(3,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- a9) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- a10) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 15 b1) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(5-chloro-2-thienyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- b2) 4-(4-chloro-3,5-diphenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide
- b3) 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 20 b4) 4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- b5) 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- b6) 4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 25 b7) 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- b8) 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- b9) 4-[4-chloro-5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 30 b10) 4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- c1) 4-[3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c2) 4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c3) 4-[3-cyano-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 5 c4) 4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c5) 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c6) 4-[4-chloro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 10 c7) 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c8) 4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c9) 5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
- 15 c10) 4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
- d1) 6-(4-fluorophenyl)-7-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[3.4]oct-6-ene;
- d2) 5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
- d3) 4-[6-(3-chloro-4-methoxyphenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
- 20 d4) 5-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
- d5) 5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
- 25 d6) 4-[6-(3,4-dichlorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
- d7) 2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
- d8) 2-(2-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
- 30 d9) 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-methylthiazole;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- d10) 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
- e1) 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(2-thienyl)thiazole;
- e2) 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-benzylaminothiazole;
- 5 e3) 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(1-propylamino)thiazole;
- e4) 2-[(3,5-dichlorophenoxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thiazole;
- 10 e5) 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
- e6) 1-methylsulfonyl-4-[1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzene;
- e7) 4-[4-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylcyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzenesulfonamide;
- 15 e8) 5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hepta-4,6-diene;
- e9) 4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-yl]benzenesulfonamide;
- 20 e10) 6-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyridine-3-carbonitrile;
- f1) 2-bromo-6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyridine-3-carbonitrile;
- f2) 6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-pyridine-3-carbonitrile;
- 25 f3) 4-[2-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- f4) 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 30 f5) 4-[2-(2-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;

WO 03/015799
2

PCT/US02/25673

- f6) 3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- f7) 2-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- 5 f8) 2-methyl-4-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- f9) 2-methyl-6-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- f10) 4-[2-(6-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 10 g1) 2-(3,4-difluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- g2) 4-[2-(4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 15 g3) 2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazole;
- g4) 2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-phenyl-1H-imidazole;
- g5) 2-(4-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazole;
- 20 g6) 2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- g7) 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- 25 g8) 2-(4-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- g9) 4-[2-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- g10) 2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- 30 h1) 4-[2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;

WO 03/015799
;

PCT/US02/25673

- h2) 2-(3-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- h3) 4-[2-(3-methylphenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 5 h4) 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- h5) 4-[2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- h6) 4-[2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 10 h7) 4-[2-(4-methoxy-3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- h8) 1-allyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
- h10) 4-[1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzenesulfonamide;
- 15 i1) N-phenyl-[4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
- i2) ethyl [4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetate;
- 20 i3) 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole;
- i4) 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazole;
- i5) 1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
- 25 i6) 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- i7) 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(2-thiophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- 30 i8) 5-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- i9) 2-ethoxy-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
- i10) 5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-propynyloxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
- 5 j1) 2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
- j2) 4-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4,5-difluorophenyl]benzenesulfonamide;
- j3) 1-(4-fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]benzene;
- 10 j4) 5-difluoromethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylisoxazole;
- j5) 4-[3-ethyl-5-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- j6) 4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- j7) 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- j8) 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 15 j9) 1-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- j10) 1-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k1) 1-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k2) 1-[2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- 20 k3) 1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k4) 1-[2-(4-methylthiophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k5) 1-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k6) 4-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
- k7) 1-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- 30 k8) 4-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- k9) 4-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 k10) 4-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 l1) 1-[2-(4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 5 l2) 1-[2-(2,3-difluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 l3) 4-[2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 l4) 1-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 10 l5) 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 l6) 4-[2-(2-methylpyridin-5-yl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 l7) ethyl 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]-2-benzyl-acetate;
 15 l8) 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]acetic acid;
 l9) 2-(*tert*-butyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
 l10) 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyloxazole;
 m1) 4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
 20 and
 m2) 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide.
 m3) 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 m4) 6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 25 m5) 8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 m6) 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 30 m7) 6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 m8) 2-trifluoromethyl-3H-naphthopyran-3-carboxylic acid ;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- m9) 7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- m10) 6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n1) 8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 n2) 6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n3) 5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n4) 8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n5) 7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 10 n6) 6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n7) 7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n8) 7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 15 n9) 6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n10) 6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o1) 6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 20 o2) 6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o3) 6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o4) 2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;
- o5) 6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 25 o6) 8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o7) 8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o8) 6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 30

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- o9) 8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o10) 8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 p1) 8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p2) 6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p3) 6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 10 p4) 6-[[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p5) 6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 15 p6) 6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p7) 6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p8) 6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 20 p9) 6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p10) 6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 25 q1) 8-chloro-6-[[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q2) 6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q3) 6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q4) 8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 30 q5) 6,8-dichloro-(S)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

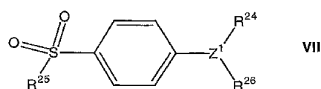
- ;
- q6) 6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q7) 6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 q8) 6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q9) 6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q10) 7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 10 r1) 5,5-dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-4-(4-methyl-sulphonyl-2(5H)-fluranone;
- r2) 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
- r3) 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 15 r4) 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- r5) 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- r6) 3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- 20 r7) 2-methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- r8) 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 25 r9) 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- r10) 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- s1) [2-trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
- s2) 4-[2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzenesulfonamide; or
- 30 s3) 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl]-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
- or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

In a further preferred embodiment of the invention the cyclooxygenase inhibitor can be selected from the class of tricyclic cyclooxygenase-2 selective inhibitors represented by the general structure of formula VII:

5



wherein:

10 Z^1 is selected from the group consisting of partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings;

R^{24} is selected from the group consisting of heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, wherein R^{24} is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, 15 haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio;

R^{25} is selected from the group consisting of methyl or amino; and

20 R^{26} is selected from the group consisting of a radical selected from H, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclioxy, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclialkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, 25 aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-arylaminoalkyl, N-aralkylaminoalkyl, N-alkyl-

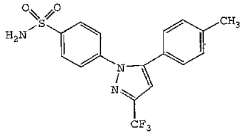
WO 03/015799

PCT/US02/25673

N-alkylaminoalkyl, N-alkyl-N-arylaminoalkyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl, arylsulfonyl, N-alkyl-N-arylaminosulfonyl; or a prodrug thereof.

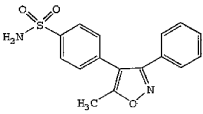
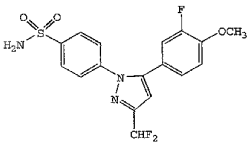
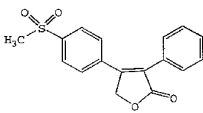
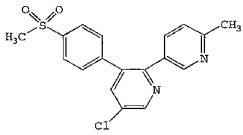
- 5 In a preferred embodiment of the invention the cyclooxygenase-2 selective inhibitor represented by the above Formula VII is selected from the group of compounds, illustrated in Table 2, which includes celecoxib (B-18), valdecoxib (B-19), deracoxib (B-20), rofecoxib (B-21), etoricoxib (MK-663; B-22), JTE-522 (B-23), or a prodrug thereof.
- 10 Additional information about selected examples of the Cox-2 selective inhibitors discussed above can be found as follows: celecoxib (CAS RN 169590-42-5, C-2779, SC-58653, and in U.S. Patent No. 5,466,823); deracoxib (CAS RN 169590-41-4); rofecoxib (CAS RN 162011-90-7); compound B-24 (U.S. Patent No. 5,840,924); compound B-
- 15 26 (WO 00/25779); and etoricoxib (CAS RN 202409-33-4, MK-663, SC-86218, and in WO 98/03484).

Table 2. Examples of Tricyclic COX-2 Selective Inhibitors

Compound Number	Structural Formula
B-18	

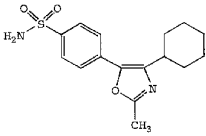
WO 03/015799

PCT/US02/25673

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
B-19	
B-20	
B-21	
B-22	

WO 03/015799

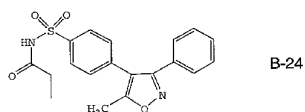
PCT/US02/25673

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
B-23	

In a more preferred embodiment of the invention, the Cox-2 selective inhibitor is selected from the group consisting of celecoxib, rofecoxib and etoricoxib.

- 5 In a preferred embodiment of the invention, parecoxib (See, *e.g.* U.S. Patent No. 5,932,598), having the structure shown in B-24, which is a therapeutically effective prodrug of the tricyclic cyclooxygenase-2 selective inhibitor valdecoxib, B-19, (See, *e.g.*, U.S. Patent No. 5,633,272), may be advantageously employed as a source of a cyclooxygenase inhibitor.

10

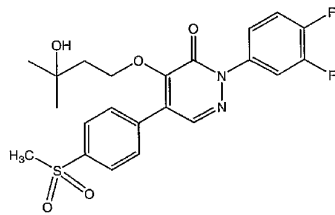


A preferred form of parecoxib is sodium parecoxib.

- 15 In another embodiment of the invention, the compound ABT-963 having the formula B-25 that has been previously described in International Publication number WO 00/24719, is another tricyclic cyclooxygenase-2 selective inhibitor which may be advantageously employed.

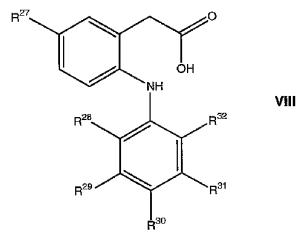
WO 03/015799

PCT/US02/25673



B-25

- 5 In a further embodiment of the invention, the cyclooxygenase inhibitor can be selected from the class of phenylacetic acid derivative cyclooxygenase-2 selective inhibitors represented by the general structure of Formula VIII:



VIII

10

wherein:

R²⁷ is methyl, ethyl, or propyl;R²⁸ is chloro or fluoro;R²⁹ is hydrogen, fluoro, or methyl;

- 15 R³⁰ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

R³¹ is hydrogen, fluoro, or methyl; and
R³² is chloro, fluoro, trifluoromethyl, methyl, or ethyl,
provided that R²⁸, R²⁹, R³⁰ and R³¹ are not all fluoro when R²⁷ is ethyl and
R³⁰ is H.

5 A phenylacetic acid derivative cyclooxygenase-2 selective inhibitor
that is described in WO 99/11605 is a compound that has the structure
shown in Formula VIII,

wherein:

10 R²⁷ is ethyl;
R²⁸ and R³⁰ are chloro;
R²⁹ and R³¹ are hydrogen; and
R³² is methyl.

Another phenylacetic acid derivative cyclooxygenase-2 selective
inhibitor is a compound that has the structure shown in Formula VIII,

15 wherein:

R²⁷ is propyl;
R²⁸ and R³⁰ are chloro;
R²⁹ and R³¹ are methyl; and
R³² is ethyl.

20 Another phenylacetic acid derivative cyclooxygenase-2 selective
inhibitor that is described in WO 02/20090 is a compound that is referred
to as COX-189 (also termed lumiracoxib), having CAS Reg. No. 220991-
20-8, and having the structure shown in Formula VIII,

wherein:

25 R²⁷ is methyl;
R²⁸ is fluoro;
R³² is chloro; and
R²⁹, R³⁰, and R³¹ are hydrogen.

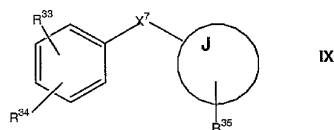
30 Compounds that have a structure similar to that shown in Formula
VIII, which can serve as the Cox-2 selective inhibitor of the present
invention, are described in U.S. Patent Nos. 6,310,099, 6,291,523, and
5,958,978.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

Other cyclooxygenase-2 selective inhibitors that can be used in the present invention have the general structure shown in formula IX, where the J group is a carbocycle or a heterocycle. Preferred embodiments have the structure:

5



wherein:

10 X is O; J is 1-phenyl; R³³ is 2-NHSO₂CH₃; R³⁴ is 4-NO₂; and there is no R³⁵ group, (nimesulide), and

X is O; J is 1-oxo-inden-5-yl; R³³ is 2-F; R³⁴ is 4-F; and R³⁵ is 6-NHSO₂CH₃, (flosulide); and

X is O; J is cyclohexyl; R³³ is 2-NHSO₂CH₃; R³⁴ is 5-NO₂; and there is no R³⁵ group, (NS-398); and

15 X is S; J is 1-oxo-inden-5-yl; R³³ is 2-F; R³⁴ is 4-F; and R³⁵ is 6-N⁻SO₂CH₃ · Na⁺, (L-745337); and

X is S; J is thiophen-2-yl; R³³ is 4-F; there is no R³⁴ group; and R³⁵ is 5-NHSO₂CH₃, (RWJ-63556); and

20 X is O; J is 2-oxo-5(R)-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethyl)furan-(5H)-3-yl; R³³ is 3-F; R³⁴ is 4-F; and R³⁵ is 4-(p-SO₂CH₃)C₆H₄, (L-764512).

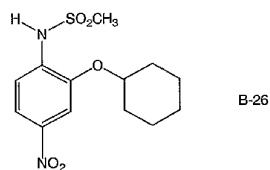
Further information on the applications of the Cox-2 selective inhibitor N-(2-cyclohexyloxynitrophenyl) methane sulfonamide (NS-398, CAS RN 123653-11-2), having a structure as shown in formula B-26, have been described by, for example, Yoshimi, N. *et al.*, in *Japanese J. Cancer Res.*, 90(4):406 - 412 (1999); Falgoutret, J.-P. *et al.*, in *Science Spectra*, available at: http://www.gbhap.com/Science_Spectra/20-1-article.htm

25

WO 03/015799

PCT/US02/25673

(06/06/2001); and Iwata, K. *et al.*, in *Jpn. J. Pharmacol.*, 75(2):191 - 194 (1997).

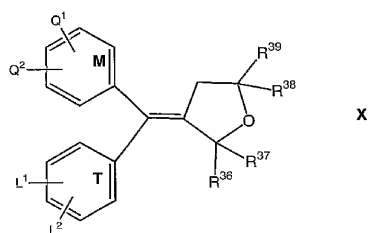


5

An evaluation of the anti-inflammatory activity of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor, RWJ 63556, in a canine model of inflammation, was described by Kirchner *et al.*, in *J Pharmacol Exp Ther* 282, 1094-1101 (1997).

10

Materials that can serve as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include diarylmethylidenefuran derivatives that are described in U.S. Patent No. 6,180,651. Such diarylmethylidenefuran derivatives have the general formula shown below in formula X:



15

wherein:

the rings T and M independently are:
a phenyl radical,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- a naphthyl radical,
 a radical derived from a heterocycle comprising 5 to 6 members
 and possessing from 1 to 4 heteroatoms, or
 a radical derived from a saturated hydrocarbon ring having from 3
 5 to 7 carbon atoms;
 at least one of the substituents Q¹, Q², L¹ or L² is:
 an —S(O)_n—R group, in which n is an integer equal to 0, 1 or 2 and R is:
 a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms or
 a lower haloalkyl radical having 1 to 6 carbon atoms, or
 10 an —SO₂NH₂ group;
 and is located in the para position,
 the others independently being:
 a hydrogen atom,
 a halogen atom,
 15 a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms,
 a trifluoromethyl radical, or
 a lower O-alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms, or
 Q¹ and Q² or L¹ and L² are a methylenedioxy group; and
 R³⁶, R³⁷, R³⁸ and R³⁹ independently are:
 20 a hydrogen atom,
 a halogen atom,
 a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms,
 a lower haloalkyl radical having 1 to 6 carbon atoms, or
 an aromatic radical selected from the group consisting of phenyl,
 25 naphthyl, thienyl, furyl and pyridyl; or,
 R³⁶, R³⁷ or R³⁸, R³⁹ are an oxygen atom, or
 R³⁶, R³⁷ or R³⁸, R³⁹, together with the carbon atom to which they are
 attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon
 atoms;
 30 or an isomer or prodrug thereof.
 Particular materials that are included in this family of compounds,
 and which can serve as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor in the

WO 03/015799

PCT/US02/25673

present invention, include N-(2-cyclohexyloxynitrophenyl)methane sulfonamide, and (E)-4-[(4-methylphenyl)(tetrahydro-2-oxo-3-furanylidene)methyl]benzenesulfonamide.

5 Cyclooxygenase-2 selective inhibitors that are useful in the present invention include darbufelone (Pfizer), CS-502 (Sankyo), LAS 34475 (Almirall Profesfarma), LAS 34555 (Almirall Profesfarma), S-33516 (Servier), SD 8381 (Pharmacia, described in U.S. Patent No. 6,034,256), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb, described in U.S. Patent No. 6,180,651), MK-966 (Merck), L-783003 (Merck), T-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck), CT3 (Atlantic Pharmaceutical), CGP-10 28238 (Novartis), BF-389 (Biofor/Scherer), GR-253035 (Glaxo Wellcome), 6-dioxo-9H-purin-8-yl-cinnamic acid (Glaxo Wellcome), and S-2474 (Shionogi).

Information about S-33516, mentioned above, can be found in 15 *Current Drugs Headline News*, at <http://www.current-drugs.com/NEWS/Inflam1.htm>, 10/04/2001, where it was reported that S-33516 is a tetrahydroisoindole derivative which has IC_{50} values of 0.1 and 0.001 mM against cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2, respectively. In human whole blood, S-33516 was reported to have an ED_{50} = 0.39 20 mg/kg.

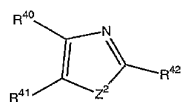
Compounds that may act as cyclooxygenase-2 selective inhibitors include multibinding compounds containing from 2 to 10 ligands covalently attached to one or more linkers, as described in U.S. Patent No. 6,395,724.

25 Compounds that may act as cyclooxygenase-2 inhibitors include conjugated linoleic acid that is described in U.S. Patent No. 6,077,868.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include heterocyclic aromatic oxazole compounds that are described in U.S. Patents 5,994,381 and 6,362,209. Such 30 heterocyclic aromatic oxazole compounds have the formula shown below in formula XI:

WO 03/015799

PCT/US02/25673

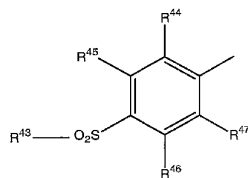


XI

wherein:

Z² is an oxygen atom;

5 one of R⁴⁰ and R⁴¹ is a group of the formula



wherein:

10 R⁴³ is lower alkyl, amino or lower alkylamino; and

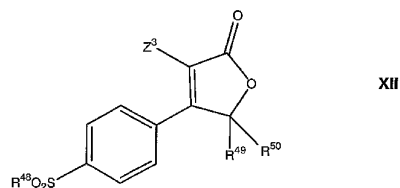
R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ and R⁴⁷ are the same or different and each is
hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl,
hydroxy or amino, provided that at least one of R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ and R⁴⁷ is not
hydrogen atom, and the other is an optionally substituted cycloalkyl, an
15 optionally substituted heterocyclic group or an optionally substituted aryl;
and

R³⁰ is a lower alkyl or a halogenated lower alkyl, and a
pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

Cox-2 selective inhibitors that are useful in the subject method and compositions can include compounds that are described in U.S. Patent Nos. 6,080,876 and 6,133,292, and described by formula XII:



5

wherein:

Z³ is selected from the group consisting of:

- 10 (a) linear or branched C₁₋₆ alkyl,
 (b) linear or branched C₁₋₆ alkoxy,
 (c) unsubstituted, mono-, di- or tri-substituted phenyl or naphthyl

wherein the substituents are selected from the group consisting of:

- 15 (1) hydrogen,
 (2) halo,
 (3) C₁₋₃ alkoxy,
 (4) CN,
 (5) C₁₋₃ fluoroalkyl
 (6) C₁₋₃ alkyl,
 (7) -CO₂ H;

20 R⁴⁸ is selected from the group consisting of NH₂ and CH₃,

R⁴⁹ is selected from the group consisting of:

C₁₋₆ alkyl unsubstituted or substituted with C₃₋₆ cycloalkyl, and C₃₋₆ cycloalkyl;

R⁵⁰ is selected from the group consisting of:

WO 03/015799

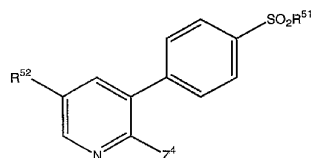
PCT/US02/25673

C₁₋₆ alkyl unsubstituted or substituted with one, two or three fluoro atoms; and

C₃₋₆ cycloalkyl;

with the proviso that R⁴⁹ and R⁵⁰ are not the same.

- 5 Materials that can serve as cyclooxygenase-2 selective inhibitors include pyridines that are described in U.S. Patent Nos. 6,369,275, 6,127,545, 6,130,334, 6,204,387, 6,071,936, 6,001,843 and 6,040,450, and which have the general formula described by formula XIII:



XIII

10

wherein:

R⁵¹ is selected from the group consisting of:

- 15 (a) CH₃,
(b) NH₂,
(c) NHC(O)CF₃,
(d) NHCH₃;

Z⁴ is a mono-, di-, or trisubstituted phenyl or pyridinyl (or the N-oxide thereof),

- 20 wherein the substituents are chosen from the group consisting of:

- (a) hydrogen,
(b) halo,
(c) C₁₋₆ alkoxy,
(d) C₁₋₆ alkylthio,
25 (e) CN,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

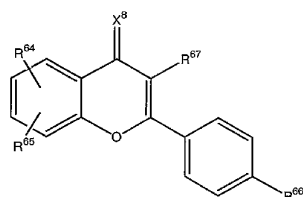
- (f) C₁₋₈ alkyl,
 (g) C₁₋₈ fluoroalkyl,
 (h) N₃,
 (i) -CO₂R⁵³,
 5 (j) hydroxy,
 (k) -C(R⁵⁴)(R⁵⁵)-OH,
 (l) -C₁₋₆alkyl-CO₂-R⁵⁶,
 (m) C₁₋₆fluoroalkoxy;
 R⁵² is chosen from the group consisting of:
 10 (a) halo,
 (b) C₁₋₆alkoxy,
 (c) C₁₋₆ alkylthio,
 (d) CN,
 (e) C₁₋₈ alkyl,
 15 (f) C₁₋₈ fluoroalkyl,
 (g) N₃,
 (h) -CO₂R⁵⁷,
 (i) hydroxy,
 (j) -C(R⁵⁸)(R⁵⁹)-OH,
 20 (k) -C₁₋₆alkyl-CO₂-R⁶⁰,
 (l) C₁₋₆fluoroalkoxy,
 (m) NO₂,
 (n) NR⁶¹R⁶², and
 (o) NHCOR⁶³;
 25 R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, are each
 independently chosen from the group consisting of:
 (a) hydrogen, and
 (b) C₁₋₆alkyl;
 or R⁵⁴ and R⁵⁵, R⁵⁸ and R⁵⁹ or R⁶¹ and R⁶² together with the atom to which
 30 they are attached form a saturated monocyclic ring of 3, 4, 5, 6, or 7
 atoms.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

Materials that can serve as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include diarylbenzopyran derivatives that are described in U.S. Patent No. 6,340,694. Such diarylbenzopyran derivatives have the general formula shown below in formula XIV:

5



XIV

wherein:

X^8 is an oxygen atom or a sulfur atom;

R^{64} and R^{65} , identical to or different from each other, are

10 independently a hydrogen atom, a halogen atom, a C_1 - C_6 lower alkyl group, a trifluoromethyl group, an alkoxy group, a hydroxy group, a nitro group, a nitrile group, or a carboxyl group;

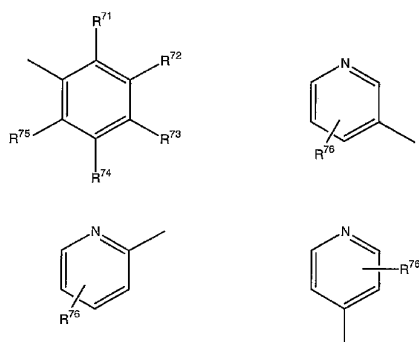
R^{66} is a group of a formula: $S(O)_nR^{68}$ wherein n is an integer of 0-2,

15 R^{68} is a hydrogen atom, a C_1 - C_6 lower alkyl group, or a group of a formula: $NR^{69}R^{70}$ wherein R^{69} and R^{70} , identical to or different from each other, are independently a hydrogen atom, or a C_1 - C_6 lower alkyl group; and

20 R^{67} is oxazolyl, benzo[b]thienyl, furanyl, thienyl, naphthyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, benzofuranyl, pyrazolyl, pyrazolyl substituted with a C_1 - C_6 lower alkyl group, indanyl, pyrazinyl, or a substituted group represented by the following structures:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



wherein:

5 R⁷¹ through R⁷⁵, identical to or different from one another, are independently a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₆ lower alkyl group, a trifluoromethyl group, an alkoxy group, a hydroxy group, a hydroxyalkyl group, a nitro group, a group of a formula: S(O)_nR⁶⁸, a group of a formula: NR⁶⁹R⁷⁰, a trifluoromethoxy group, a nitrile group, a carboxyl group, an acetyl group, or a formyl group,

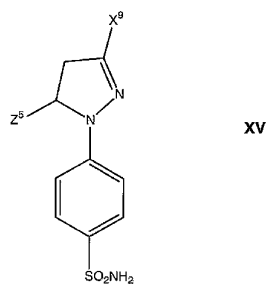
10 wherein n, R⁶⁸, R⁶⁹ and R⁷⁰ have the same meaning as defined by R⁶⁶ above; and

R⁷⁶ is a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₆ lower alkyl group, a trifluoromethyl group, an alkoxy group, a hydroxy group, a trifluoromethoxy group, a carboxyl group, or an acetyl group.

15 Materials that can serve as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include 1-(4-sulfamylaryl)-3-substituted-5-aryl-2-pyrazolines that are described in U.S. Patent No. 6,376,519. Such 1-(4-sulfamylaryl)-3-substituted-5-aryl-2-pyrazolines have the formula shown below in formula XV:

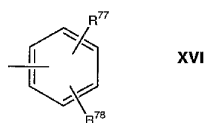
WO 03/015799

PCT/US02/25673



wherein:

- 5 X^9 is selected from the group consisting of C_1 - C_6 trihalomethyl, preferably trifluoromethyl; C_1 - C_6 alkyl; and an optionally substituted or di-substituted phenyl group of formula **XVI**:



10

wherein:

- R^{77} and R^{78} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, preferably chlorine, fluorine and bromine; hydroxyl; nitro; C_1 - C_6 alkyl, preferably C_1 - C_3 alkyl; C_1 - C_6 alkoxy, preferably C_1 - C_3 alkoxy; carboxy; C_1 - C_6 trihaloalkyl, preferably trihalomethyl, most
- 15 preferably trifluoromethyl; and cyano;

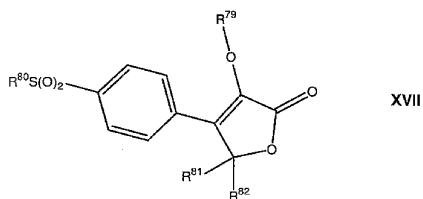
WO 03/015799

PCT/US02/25673

Z^5 is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl.

Materials that can serve as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include heterocycles that are described in U.S.

5 Patent No. 6,153,787. Such heterocycles have the general formulas shown below in formulas **XVII** and **XVIII**:



10 wherein:

R^{79} is a mono-, di-, or tri-substituted C_{1-12} alkyl, or a mono-, or an unsubstituted or mono-, di- or tri-substituted linear or branched C_{2-10} alkenyl, or an unsubstituted or mono-, di- or tri-substituted linear or branched C_{2-10} alkynyl, or an unsubstituted or mono-, di- or tri-substituted C_{3-12} cycloalkenyl, or an unsubstituted or mono-, di- or tri-substituted C_{6-12} cycloalkenyl, wherein the substituents are chosen from the group

consisting of:

- (a) halo, selected from F, Cl, Br, and I,
- (b) OH,
- (c) CF_3 ,
- (d) C_{3-6} cycloalkyl,
- (e) $=O$,
- (f) dioxolane,
- (g) CN; and

25 R^{80} is selected from the group consisting of:

WO 03/015799

PCT/US02/25673

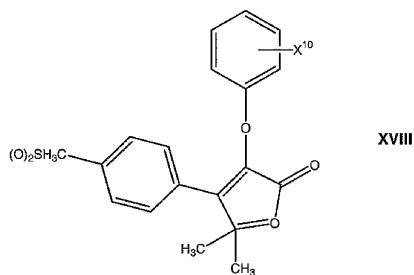
- (a) CH₃,
 (b) NH₂,
 (c) NHC(O)CF₃,
 (d) NHCH₃;

5 R⁸¹ and R⁸² are independently chosen from the group consisting of:

- (a) hydrogen,
 (b) C₁₋₁₀ alkyl;
 or R⁸¹ and R⁸² together with the carbon to which they are attached

form a saturated monocyclic carbon ring of 3, 4, 5, 6 or 7 atoms.

10 Formula XVIII is:

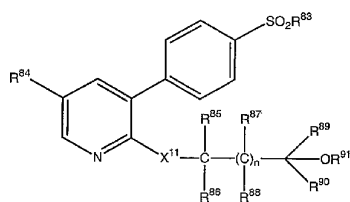


X¹⁰ is fluoro or chloro.

15 Materials that can serve as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include 2,3,5-trisubstituted pyridines that are described in U.S. Patent No. 6,046,217. Such pyridines have the general formula shown below in formula XIX:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



XIX

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein:

5 X^{11} is selected from the group consisting of:

- (a) O,
- (b) S,
- (c) bond;

n is 0 or 1;

10 R^{83} is selected from the group consisting of:

- (a) CH_3 ,
- (b) NH_2 ,
- (c) $NHC(O)CF_3$;

R^{84} is chosen from the group consisting of:

- 15 (a) halo,
- (b) C_{1-6} alkoxy,
- (c) C_{1-6} alkylthio,
- (d) CN,
- (e) C_{1-6} alkyl,

20 (f) C_{1-6} fluoroalkyl,

- (g) N_3 ,
- (h) $-CO_2 R^{92}$,

(i) hydroxy,

(j) $-C(R^{93})(R^{94})-OH$,

25 (k) $-C_{1-6} \text{ alkyl}-CO_2-R^{95}$,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

(l) C₁₋₈ fluoroalkoxy,(m) NO₂,(n) NR⁹⁶ R⁹⁷,(o) NHCOR⁹⁸,

5 R⁹⁶ to R⁹⁸ are independantly chosen from the group consisting of

(a) hydrogen,

(b) C₁₋₈ alkyl;

or R⁹⁶ and R⁹⁹, or R⁹⁹ and R⁹⁰ together with the atoms to which they
 are attached form a carbocyclic ring of 3, 4, 5, 6 or 7 atoms, or R⁹⁶ and R⁹⁷
 10 are joined to form a bond.

One preferred embodiment of the Cox-2 selective inhibitor of
 formula XIX is that wherein X is a bond.

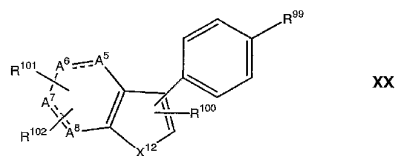
Another preferred embodiment of the Cox-2 selective inhibitor of
 formula XIX is that wherein X is O.

15 Another preferred embodiment of the Cox-2 selective inhibitor of
 formula XIX is that wherein X is S.

Another preferred embodiment of the Cox-2 selective inhibitor of
 formula XIX is that wherein R⁸³ is CH₃.

20 Another preferred embodiment of the Cox-2 selective inhibitor of
 formula XIX is that wherein R⁸⁴ is halo or C₁₋₈ fluoroalkyl.

Materials that can serve as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor
 of the present invention include diaryl bicyclic heterocycles that are
 described in U.S. Patent No. 6,329,421. Such diaryl bicyclic heterocycles
 have the general formula shown below in formula XX:



25

WO 03/015799

PCT/US02/25673

and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

$-A^5=A^6-A^7=A^8-$ is selected from the group consisting of:

- (a) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 (b) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$,
 5 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 (c) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-$
 (d) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$
 $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 10 (e) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 (f) $-\text{C}(\text{R}^{105})_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{105})_2-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{C}(\text{R}^{105})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{105})_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
 (g) $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 15 (h) $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 (i) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
 (j) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$,
 (k) $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$,
 (l) $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
 20 (m) $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$,
 (n) $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$,
 (o) $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}-$,
 (p) $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$,
 (q) $-\text{CH}=\text{N}-\text{S}-$, and
 25 (r) $-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$;
 R^{99} is selected from the group consisting of:
 (a) $\text{S}(\text{O})_2 \text{CH}_3$,
 (b) $\text{S}(\text{O})_2 \text{NH}_2$,
 (c) $\text{S}(\text{O})_2 \text{NHCOCF}_3$,
 30 (d) $\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}_3$,
 (e) $\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NH}_2$,
 (f) $\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NHCOCF}_3$.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

(g) $P(O)(CH_3)OH$, and(h) $P(O)(CH_3)NH_2$; R^{100} is selected from the group consisting of:(a) C_{1-6} alkyl,5 (b) C_{3-7} , cycloalkyl,

(c) mono- or di-substituted phenyl or naphthyl wherein the substituent is selected from the group consisting of:

(1) hydrogen,

(2) halo, including F, Cl, Br, I,

10 (3) C_{1-6} alkoxy,(4) C_{1-6} alkylthio,

(5) CN,

(6) CF_3 ,(7) C_{1-6} alkyl,15 (8) N_3 ,(9) $-CO_2H$,(10) $-CO_2-C_{1-4}$ alkyl,(11) $-C(R^{103})(R^{104})-OH$,(12) $-C(R^{103})(R^{104})-O-C_{1-4}$ alkyl, and20 (13) $-C_{1-6}$ alkyl- CO_2-R^{106} ;

(d) mono- or di-substituted heteroaryl wherein the heteroaryl is a monocyclic aromatic ring of 5 atoms, said ring having one hetero atom which is S, O, or N, and optionally 1, 2, or 3 additional N atoms; or the heteroaryl is a monocyclic ring of 6 atoms, said ring having one hetero atom which is N, and optionally 1, 2, 3, or 4 additional N atoms; said substituents are selected from the group consisting of:

(1) hydrogen,

(2) halo, including fluoro, chloro, bromo and iodo,

(3) C_{1-6} alkyl,30 (4) C_{1-6} alkoxy,(5) C_{1-6} alkylthio,

(6) CN,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- (7) CF_3 ,
 (8) N_3 ,
 (9) $-\text{C}(\text{R}^{103})(\text{R}^{104})-\text{OH}$, and
 (10) $-\text{C}(\text{R}^{103})(\text{R}^{104})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl;
 5 (e) benzoheteroaryl which includes the benzo fused analogs of (d);
 R^{101} and R^{102} are the substituents residing on any position of $-\text{A}^6=\text{A}^6-$
 $\text{A}^7=\text{A}^8-$ and are selected independently from the group consisting of:
 (a) hydrogen,
 (b) CF_3 ,
 10 (c) CN ,
 (d) C_{1-6} alkyl,
 (e) $-\text{Q}^3$ wherein Q^3 is Q^4 , CO_2H , $\text{C}(\text{R}^{103})(\text{R}^{104})\text{OH}$,
 (f) $-\text{O}-\text{Q}^4$,
 (g) $-\text{S}-\text{Q}^4$, and
 15 (h) optionally substituted:
 (1) $-\text{C}_{1-5}$ alkyl- Q^3 ,
 (2) $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ alkyl- Q^3 ,
 (3) $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ alkyl- Q^3 ,
 (4) $-\text{C}_{1-3}$ alkyl- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alkyl- Q^3 ,
 20 (5) $-\text{C}_{1-3}$ alkyl- $\text{S}-\text{C}_{1-3}$ alkyl- Q^3 ,
 (6) $-\text{C}_{1-5}$ alkyl- $\text{O}-\text{Q}^4$,
 (7) $-\text{C}_{1-5}$ alkyl- $\text{S}-\text{Q}^4$,
 wherein the substituent resides on the alkyl chain and the
 substituent is C_{1-3} alkyl, and Q^3 is Q^4 , CO_2H , $\text{C}(\text{R}^{103})(\text{R}^{104})\text{OH}$ Q^4 is CO_2
 25 $-\text{C}_{1-4}$ alkyl, tetrazolyl-5-yl, or $\text{C}(\text{R}^{103})(\text{R}^{104})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alkyl;
 R^{103} , R^{104} and R^{105} are each independently selected from the group
 consisting of
 (a) hydrogen,
 (b) C_{1-6} alkyl; or
 30 R^{103} and R^{104} together with the carbon to which they are attached
 form a saturated monocyclic carbon ring of 3, 4, 5, 6 or 7 atoms, or two

WO 03/015799

PCT/US02/25673

R^{105} groups on the same carbon form a saturated monocyclic carbon ring of 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

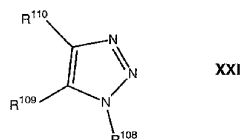
R^{106} is hydrogen or C_{1-8} alkyl;

R^{107} is hydrogen, C_{1-8} alkyl or aryl;

- 5 X^7 is O, S, NR^{107} , CO, $C(R^{107})_2$, $C(R^{107})(OH)$, $-C(R^{107})=C(R^{107})-$; $-C(R^{107})=N-$; $-N=C(R^{107})-$.

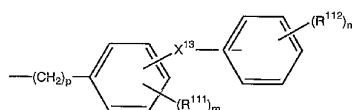
Compounds that may act as cyclooxygenase-2 inhibitors include salts of 5-amino or a substituted amino 1,2,3-triazole compound that are described in U.S. Patent No. 6,239,137. The salts are of a class of

10 compounds of formula XXI:



wherein:

- 15 R^{108} is:



wherein:

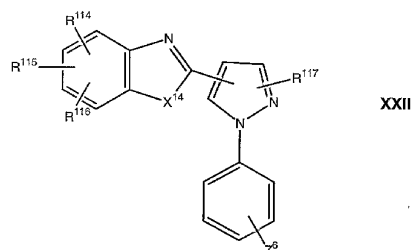
- 20 p is 0 to 2; m is 0 to 4; and n is 0 to 5; X^{13} is O, S, SO, SO_2 , CO, CHCN, CH_2 or $C=NR^{113}$ where R^{113} is hydrogen, loweralkyl, hydroxy, loweralkoxy, amino, loweralkylamino, diloweralkylamino or cyano; and, R^{111} and R^{112} are independently halogen, cyano, trifluoromethyl,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

loweralkanoyl, nitro, loweralkyl, loweralkoxy, carboxy, lowercarbalkoxy, trifluoromethoxy, acetamido, loweralkylthio, loweralkylsulfinyl, loweralkylsulfonyl, trichlorovinyl, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulfinyl, or trifluoromethylsulfonyl; R^{109} is amino, mono or diloweralkyl amino, acetamido, acetimido, ureido, formamido, formamido or guanidino; and R^{110} is carbamoyl, cyano, carbazoyl, amidino or N-hydroxycarbamoyl; wherein the loweralkyl, loweralkyl containing, loweralkoxy and loweralkanoyl groups contain from 1 to 3 carbon atoms.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include pyrazole derivatives that are described in U.S. Patent 6,136,831. Such pyrazole derivatives have the formula shown below in formula XXII:



15

wherein:

R^{114} is hydrogen or halogen, R^{115} and R^{116} are each independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy or lower alkanoyloxy;

20

R^{117} is lower haloalkyl or lower alkyl;

X^{14} is sulfur, oxygen or NH; and

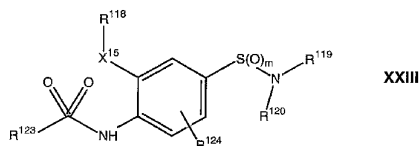
Z^6 is lower alkylthio, lower alkylsulfonyl or sulfamoyl;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include substituted derivatives of benzosulphonamides that are described in U.S. Patent 6,297,282. Such benzosulphonamide derivatives have the formula shown below in formula XXIII:



wherein:

- 10 X^{15} denotes oxygen, sulphur or NH;
 R^{118} is an optionally unsaturated alkyl or alkyloxyalkyl group, optionally mono- or polysubstituted or mixed substituted by halogen, alkoxy, oxo or cyano, a cycloalkyl, aryl or heteroaryl group optionally mono- or polysubstituted or mixed substituted by halogen, alkyl, CF_3 ,
 15 cyano or alkoxy;
 R^{119} and R^{120} , independently from one another, denote hydrogen, an optionally polyfluorised alkyl group, an aralkyl, aryl or heteroaryl group or a group $(CH_2)_n-X^{16}$; or
 R^{119} and R^{120} , together with the N- atom, denote a 3 to 7-
 20 membered, saturated, partially or completely unsaturated heterocycle with one or more heteroatoms N, O or S, which can optionally be substituted by oxo, an alkyl, alkylaryl or aryl group, or a group $(CH_2)_n-X^{16}$,
 X^{16} denotes halogen, NO_2 , $-OR^{121}$, $-COR^{121}$, $-CO_2R^{121}$, $-OCO_2R^{121}$, $-CN$, $-CONR^{121}$, OR^{122} , $-CONR^{121}R^{122}$, $-SR^{121}$, $-S(O)R^{121}$, $-S(O)_2R^{121}$, $-NR^{121}R^{122}$, $-NHC(O)R^{121}$, $-NHS(O)_2R^{121}$,
 25 n denotes a whole number from 0 to 6;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

R^{123} denotes a straight-chained or branched alkyl group with 1-10 C- atoms, a cycloalkyl group, an alkylcarboxyl group, an aryl group, aralkyl group, a heteroaryl or heteroaralkyl group which can optionally be mono- or polysubstituted or mixed substituted by halogen or alkoxy;

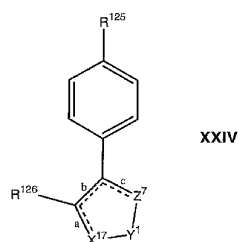
5 R^{124} denotes halogen, hydroxy, a straight-chained or branched alkyl, alkoxy, acyloxy or alkylalkoxycarbonyl group with 1-6 C- atoms, which can optionally be mono- or polysubstituted by halogen, NO_2 , $-OR^{121}$, $-COR^{121}$, $-CO_2R^{121}$, $-OCO_2R^{121}$, $-CN$, $-CONR^{121}$ or OR^{122} , $-CONR^{121}R^{122}$, $-SR^{121}$, $-S(O)R^{121}$, $-S(O)_2R^{121}$, $-NR^{121}R^{122}$, $-NHC(O)R^{121}$, $-NHS(O)_2R^{121}$, or a polyfluoroalkyl group;

10 R^{121} and R^{122} , independently from one another, denote hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl; and

m denotes a whole number from 0 to 2;

and the pharmaceutically-acceptable salts thereof.

15 Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include 3-phenyl-4-(4(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanones that are described in U.S. Patent 6,239,173. Such 3-phenyl-4-(4(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanones have the formula shown below in formula XXIV:



20

WO 03/015799

PCT/US02/25673

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

$X^{17}-Y^1-Z^7$ is selected from the group consisting of:

- (a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - (b) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - (c) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$,
 - (d) $-\text{CR}^{126}(\text{R}^{126'})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
 - (e) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^{126}(\text{R}^{126'})-$,
 - (f) $-\text{CH}_2-\text{NR}^{127}-\text{CH}_2-$,
 - (g) $-\text{CR}^{126}(\text{R}^{126'})-\text{NR}^{127}-\text{C}(\text{O})-$,
 - (h) $-\text{CR}^{128}=\text{CR}^{128'}-\text{S}-$,
 - (i) $-\text{S}-\text{CR}^{128}=\text{CR}^{128'}-$,
 - (j) $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}-$,
 - (k) $-\text{CH}=\text{N}-\text{S}-$,
 - (l) $-\text{N}=\text{CR}^{128}-\text{O}-$,
 - (m) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{N}-$,
 - (n) $-\text{N}=\text{CR}^{128}-\text{NH}-$,
 - (o) $-\text{N}=\text{CR}^{128}-\text{S}-$, and
 - (p) $-\text{S}-\text{CR}^{128}=\text{N}-$,
 - (q) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{127}-\text{CR}^{126}(\text{R}^{126'})-$,
 - (r) $-\text{R}^{127}\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ provided R^{122} is not $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 - (s) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NR}^{127}-$ provided R^{126} is not $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
- when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds;
and
- $X^{17}-Y^1-Z^7$ is selected from the group consisting of:
- (a) $=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=$, and
 - (b) $=\text{CH}-\text{NR}^{127}-\text{CH}=$,
 - (c) $=\text{N}-\text{S}-\text{CH}=$,
 - (d) $=\text{CH}-\text{S}-\text{N}=$,
 - (e) $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}=$,
 - (f) $=\text{CH}-\text{O}-\text{N}=$,
 - (g) $=\text{N}-\text{S}-\text{N}=$,
 - (h) $=\text{N}-\text{O}-\text{N}=$,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

when sides a and c are double bonds and side b is a single bond;

R^{125} is selected from the group consisting of:

- (a) $S(O)_2 CH_3$,
- (b) $S(O)_2 NH_2$,
- (c) $S(O)_2 NHC(O)CF_3$,
- (d) $S(O)(NH)CH_3$,
- (e) $S(O)(NH)NH_2$,
- (f) $S(O)(NH)NHC(O)CF_3$,

(g) $P(O)(CH_3)OH$, and

(h) $P(O)(CH_3)NH_2$;

R^{126} is selected from the group consisting of

- (a) C_{1-6} alkyl,
- (b) C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , and C_7 , cycloalkyl,
- (c) mono-, di- or tri-substituted phenyl or naphthyl,

wherein the substituent is selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halo,
- (3) C_{1-6} alkoxy,
- (4) C_{1-6} alkylthio,

(5) CN,

(6) CF_3 ,

(7) C_{1-3} alkyl,

(8) N_3 ,

(9) $-CO_2 H$,

(10) $-CO_2 -C_{1-4}$ alkyl,

(11) $-C(R^{129})(R^{130})-OH$,

(12) $-C(R^{129})(R^{130})-O-C_{1-4}$ alkyl, and

(13) $-C_{1-6}$ alkyl- $CO_2 -R^{129}$;

(d) mono-, di- or tri-substituted heteroaryl wherein the heteroaryl is

a monocyclic aromatic ring of 5 atoms, said ring having one hetero atom which is S, O, or N, and optionally 1, 2, or 3 additionally N atoms; or the heteroaryl is a monocyclic ring of 6 atoms, said ring having one hetero

WO 03/015799

PCT/US02/25673

atom which is N, and optionally 1, 2, 3, or 4 additional N atoms; said substituents are selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halo, including fluoro, chloro, bromo and iodo,
- 5 (3) C₁₋₆ alkyl,
- (4) C₁₋₆ alkoxy,
- (5) C₁₋₆ alkylthio,
- (6) CN,
- (7) CF₃,
- 10 (8) N₃,
- (9) —C(R¹²⁹)(R¹³⁰)—OH, and
- (10) —C(R¹²⁹)(R¹³⁰)—O—C₁₋₄ alkyl;
- (e) benzoheteroaryl which includes the benzo fused analogs of (d);
- R¹²⁷ is selected from the group consisting of:
- 15 (a) hydrogen,
- (b) CF₃,
- (c) CN,
- (d) C₁₋₆ alkyl,
- (e) hydroxyC₁₋₆ alkyl,
- 20 (f) —C(O)—C₁₋₆ alkyl,
- (g) optionally substituted:
- (1) —C₁₋₅ alkyl-Q⁵,
- (2) —C₁₋₃ alkyl-O—C₁₋₃ alkyl-Q⁵,
- (3) —C₁₋₃ alkyl-S—C₁₋₃ alkyl-Q⁵,
- 25 (4) —C₁₋₅ alkyl-O—Q⁵, or
- (5) —C₁₋₅ alkyl-S—Q⁵,
- wherein the substituent resides on the alkyl and the substituent is
- C₁₋₃ alkyl;
- (h) —Q⁵;
- 30 R¹²⁸ and R^{128'} are each independently selected from the group

consisting of:

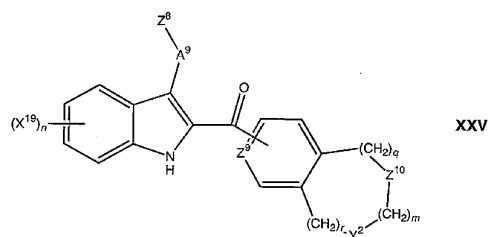
WO 03/015799

PCT/US02/25673

- (a) hydrogen,
 (b) CF_3 ,
 (c) CN,
 (d) C_{1-6} alkyl,
 5 (e) $-\text{Q}^5$,
 (f) $-\text{O}-\text{Q}^5$;
 (g) $-\text{S}-\text{Q}^5$, and
 (h) optionally substituted:
 (1) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- Q^5 ,
 10 (2) $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ alkyl- Q^5 ,
 (3) $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ alkyl- Q^5 ,
 (4) $-\text{C}_{1-3}$ alkyl- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alkyl- Q^5 ,
 (5) $-\text{C}_{1-3}$ alkyl- $\text{S}-\text{C}_{1-3}$ alkyl- Q^5 ,
 (6) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- $\text{O}-\text{Q}^5$,
 15 (7) $-\text{C}_{1-5}$ alkyl- $\text{S}-\text{Q}^5$,
 wherein the substituent resides on the alkyl and the substituent is
 C_{1-3} alkyl, and
 R^{129} , R^{129} , R^{130} , R^{131} and R^{132} are each independently selected
 from the group consisting of:
 20 (a) hydrogen,
 (b) C_{1-3} alkyl;
 or R^{129} and R^{130} or R^{131} and R^{132} together with the carbon to which
 they are attached form a saturated monocyclic carbon ring of 3, 4, 5, 6 or 7
 atoms;
 25 Q^5 is CO_2H , $\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ alkyl, tetrazolyl-5-yl, $\text{C}(\text{R}^{131})(\text{R}^{132})(\text{OH})$, or
 $\text{C}(\text{R}^{131})(\text{R}^{132})(\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl);
 provided that when $\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ is $-\text{S}-\text{CR}^{128}=\text{CR}^{128'}$, then R^{128} and
 $\text{R}^{128'}$ are other than CF_3 .
 30 Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor
 of the present invention include bicycliccarbonyl indole compounds that
 are described in U.S. Patent No. 6,303,628. Such bicycliccarbonyl indole
 compounds have the formula shown below in formula XXV:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

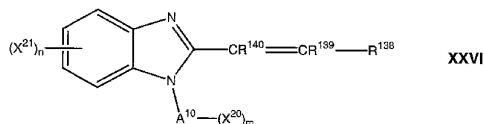
- 5 A^9 is C_{1-6} alkylene or $-NR^{133}-$;
 Z^8 is $C(=L^3)R^{134}$, or $SO_2 R^{135}$;
 Z^9 is CH or N;
 Z^{10} and Y^2 are independently selected from $-CH_2-$, O, S and $-N-R^{133}$;
 10 m is 1, 2 or 3;
 q and r are independently 0, 1 or 2;
 X^{15} is independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino and cyano;
 15 n is 0, 1, 2, 3 or 4;
 L^3 is oxygen or sulfur;
 R^{133} is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
 R^{134} is hydroxy, C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} cycloalkoxy, C_{1-4} alkyl(C_{3-7} cycloalkoxy),
 20 $-NR^{136}R^{137}$, C_{1-4} alkylphenyl-O— or phenyl-O—, said phenyl being optionally substituted with one to five substituents independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and nitro;
 R^{135} is C_{1-6} alkyl or halo-substituted C_{1-6} alkyl; and

WO 03/015799

PCT/US02/25673

R^{136} and R^{137} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and halo-substituted C_{1-6} alkyl.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include benzimidazole compounds that are described in U.S. Patent No. 6,310,079. Such benzimidazole compounds have the formula shown below in formula **XXVI**:



10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A^{10} is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

X^{20} is independently selected from halo, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, halo-substituted C_1 - C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1 - C_4 alkyl, $(C_1$ - C_4 alkoxy) C_1 - C_4 alkyl, halo-substituted C_1 - C_4 alkoxy, amino, N-(C_1 - C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1 - C_4 alkyl)amino, [N-(C_1 - C_4 alkyl)amino] C_1 - C_4 alkyl, [N, N-di(C_1 - C_4 alkyl)amino] C_1 - C_4 alkyl, N-(C_1 - C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1 - C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1 - C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1 - C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1 - C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1 - C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1 - C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1 - C_4 alkyl)thio, (C_1 - C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1 - C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1 - C_4

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino]sulfonyl;
 X²¹ is independently selected from halo, C₁-C₄ alkyl, hydroxy, C₁-C₄
 alkoxy, halo-substituted C₁-C₄ alkyl, hydroxy-substituted C₁-C₄ alkyl, (C₁-
 C₄ alkoxy)C₁-C₄ alkyl, halo-substituted C₁-C₄ alkoxy, amino, N-(C₁-C₄
 5 alkyl)amino, N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino, [N-(C₁-C₄ alkyl)amino]C₁-C₄
 alkyl, [N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino]C₁-C₄ alkyl, N-(C₁-C₄ alkanoyl)amino, N-
 (C₁-C₄ alkyl)-N-(C₁-C₄ alkanoyl) amino, N-[(C₁-C₄ alkyl)sulfonyl]amino,
 N-[(halo-substituted C₁-C₄ alkyl)sulfonyl]amino, C₁-C₄ alkanoyl, carboxy,
 (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl, cabamoyl, [N-(C₁-C₄ alkyl) amino]carbonyl, [N, N-
 10 di(C₁-C₄ alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto,
 (C₁-C₄ alkyl)thio, (C₁-C₄ alkyl)sulfinyl, (C₁-C₄ alkyl)sulfonyl,
 aminosulfonyl, [N-(C₁-C₄ alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C₁-C₄
 alkyl)amino]sulfonyl;
 R¹³⁸ is selected from hydrogen,
 15 straight or branched C₁-C₄ alkyl optionally substituted with one to
 three substituent(s) wherein said substituents are independently selected
 from halo hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, N-(C₁-C₄ alkyl)amino and N, N-
 di(C₁-C₄ alkyl)amino,
 C₃-C₈ cycloalkyl optionally substituted with one to three
 20 substituent(s) wherein said substituents are indepently selected from halo,
 C₁-C₄ alkyl, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, N-(C₁-C₄ alkyl)amino and N,
 N-di(C₁-C₄ alkyl)amino,
 C₄-C₈ cycloalkenyl optionally substituted with one to three
 substituent(s) wherein said substituents are independently selected from
 25 halo, C₁-C₄ alkyl, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, N-(C₁-C₄ alkyl)amino
 and N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino,
 phenyl optionally substituted with one to three substituent(s)
 wherein said substituents are independently selected from halo, C₁-C₄
 alkyl, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, halo-substituted C₁-C₄ alkyl, hydroxy-
 30 substituted C₁-C₄ alkyl, (C₁-C₄ alkoxy)C₁-C₄ alkyl, halo-substituted C₁-C₄
 alkoxy, amino, N-(C₁-C₄ alkyl)amino, N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino, [N-(C₁-
 C₄ alkyl)amino]C₁-C₄ alkyl, [N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino]C₁-C₄ alkyl, N-(C₁-

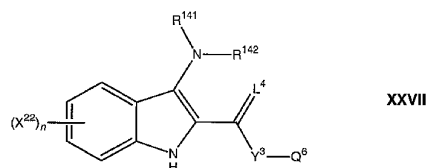
WO 03/015799

PCT/US02/25673

- C₄ alkanoyl)amino, N-[C₁-C₄ alkyl](C₁-C₄ alkanoyl)]amino, N-[(C₁-C₄ alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C₁-C₄ alkyl)sulfonyl]amino, C₁-C₄ alkanoyl, carboxy, (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl, carbomoyl, [N-(C₁-C₄ alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C₁-C₄ alkyl)thio, (C₁-C₄ alkyl)sulfinyl, (C₁-C₄ alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C₁-C₄ alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino]sulfonyl; and
 heteroaryl selected from:
 a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and
 said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X²⁰;
 R¹³⁹ and R¹⁴⁰ are independently selected from:
 hydrogen,
 halo,
 C₁-C₄ alkyl,
 phenyl optionally substituted with one to three substituent(s)
 wherein said substituents are independently selected from halo, C₁-C₄ alkyl, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, N-(C₁-C₄ alkyl)amino and N, N-di(C₁-C₄ alkyl)amino,
 or R¹³⁸ and R¹³⁹ can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C₃-C₇ cycloalkyl ring;
 m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and
 n is 0, 1, 2, 3 or 4.
 Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include indole compounds that are described in U.S. Patent No. 6,300,363. Such indole compounds have the formula shown below in formula XXVII:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



and the pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein:

5 L⁴ is oxygen or sulfur;

Y³ is a direct bond or C₁₋₄ alkylidene;

Q⁶ is:

(a) C₁₋₆ alkyl or halosubstituted C₁₋₆ alkyl, said alkyl being optionally substituted with up to three substituents independently selected from hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, amino and mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino,

10 (b) C₃₋₇ cycloalkyl optionally substituted with up to three substituents independently selected from hydroxy, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy,

(c) phenyl or naphthyl, said phenyl or naphthyl being optionally substituted with up to four substituents independently selected from: (o-1) halo, C₁₋₄ alkyl, halosubstituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halosubstituted C₁₋₄ alkoxy, S(O)_m R¹⁴³, SO₂ NH₂, SO₂ N(C₁₋₄ alkyl)₂, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, NHCO₂ R¹⁴³, NHC(O)R¹⁴³, CN, CO₂ H, CO₂ (C₁₋₄ alkyl), C₁₋₄ alkyl-OH, C₁₋₄ alkyl-OR¹⁴³, CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂ and —O—Y-phenyl, said phenyl being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C₁₋₄ alkyl, CF₃, hydroxy, OR¹⁴³, S(O)_m R¹⁴³, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino and CN;

20 (d) a monocyclic aromatic group of 5 atoms, said aromatic group having one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing up to three N atoms in addition to said heteroatom, and said aromatic

group being substituted with up to three substituents independently selected from:

- (d-1) halo, C₁₋₄ alkyl, halosubstituted C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halosubstituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkyl-OH, S(O)_m R¹⁴³, SO₂ NH₂, SO₂ N(C₁₋₄ alkyl)₂, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, NHSO₂ R¹⁴³, NHC(O)R¹⁴³, CN, CO₂ H, CO₂ (C₁₋₄ alkyl), C₁₋₄ alkyl-OR¹⁴³, CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, phenyl, and mono-, di- or tri-substituted phenyl wherein the substituent is independently selected from halo, CF₃, C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃, SR¹⁴³, SO₂ CH₃, SO₂ NH₂, amino, C₁₋₄ alkylamino and NHSO₂ R¹⁴³;

- (e) a monocyclic aromatic group of 6 atoms, said aromatic group having one heteroatom which is N and optionally containing up to three atoms in addition to said heteroatom, and said aromatic group being substituted with up to three substituents independently selected from the above group (d-1);

- R¹⁴¹ is hydrogen or C₁₋₈ alkyl optionally substituted with a substituent selected independently from hydroxy, OR¹⁴³, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, CO₂ H, CO₂ (C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl) and CON(C₁₋₄ alkyl)₂;

- R¹⁴² is:

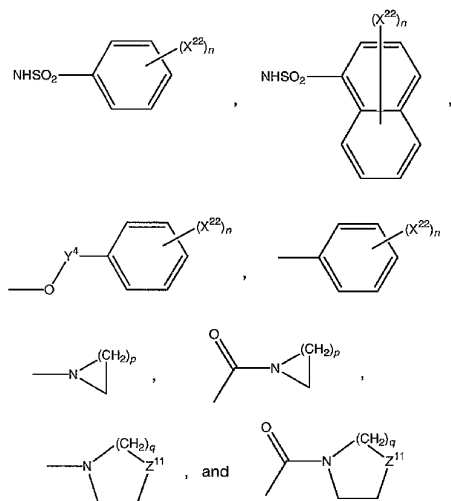
- (a) hydrogen,
(b) C₁₋₄ alkyl,
(c) C(O)R¹⁴⁵,

wherein R¹⁴⁵ is selected from:

- (c-1) C₁₋₂₂ alkyl or C₂₋₂₂ alkenyl, said alkyl or alkenyl being optionally substituted with up to four substituents independently selected from:
(c-1-1) halo, hydroxy, OR¹⁴³, S(O)_m R¹⁴³, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, NHSO₂ R¹⁴³, CO₂ H, CO₂ (C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, OC(O)R¹⁴³, thienyl, naphthyl and groups of the following formulae:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



(c-2) C_{1-22} alkyl or C_{2-22} alkenyl, said alkyl or alkenyl being optionally substituted with five to forty-five halogen atoms,

5 (c-3) $-\text{Y}^5-\text{C}_{3-7}$ cycloalkyl or $-\text{Y}^5-\text{C}_{3-7}$ cycloalkenyl, said cycloalkyl or cycloalkenyl being optionally substituted with up to three substituent independently selected from:

(c-3-1) C_{1-4} alkyl, hydroxy, OR^{143} , $\text{S(O)}_m \text{R}^{143}$, amino, mono- or di-
(C_{1-4} alkyl)amino, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ alkyl) and $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ alkyl) $_2$,

10 (c-4) phenyl or naphthyl, said phenyl or naphthyl being optionally substituted with up to seven (preferably up to seven) substituents independently selected from:

WO 03/015799

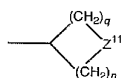
PCT/US02/25673

(c-4-1) halo, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₄ alkyl-OH, hydroxy, C₁₋₈ alkoxy, halosubstituted C₁₋₈ alkyl, halosubstituted C₁₋₈ alkoxy, CN, nitro, S(O)_m R¹⁴³, SO₂ NH₂, SO₂ NH(C₁₋₄ alkyl), SO₂ N(C₁₋₄ alkyl)₂, amino, C₁₋₄ alkylamino, di-(C₁₋₄ alkyl)amino, CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, OC(O)R¹⁴³, and phenyl optionally substituted with up to three substituents independently selected from halo, C₁₋₄ alkyl, hydroxy, OCH₃, CF₃, OCF₃, CN, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, CO₂ H, CO₂ (C₁₋₄ alkyl) and CONH₂.

(c-5) a monocyclic aromatic group as defined in (d) and (e) above, said aromatic group being optionally substituted with up to three substituents independently selected from:

(c-5-1) halo, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₄ alkyl-OH, hydroxy, C₁₋₈ alkoxy, CF₃, OCF₃, CN, nitro, S(O)_m R¹⁴³, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, CO₂ H and CO₂ (C₁₋₄ alkyl), and —Y-phenyl, said phenyl being optionally substituted with up to three substituents independently selected halogen, C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, CN, nitro, S(O)_m R¹⁴³, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, CO₂ H, CO₂ (C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl) and CON(C₁₋₄ alkyl)₂.

(c-6) a group of the following formula:



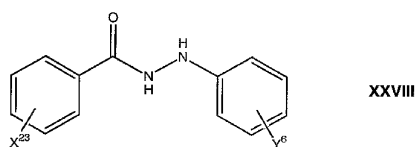
X²² is halo, C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, halosubstituted C₁₋₄ alkoxy, S(O)_m R¹⁴³, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, NHSO₂ R¹⁴³, nitro, halosubstituted C₁₋₄ alkyl, CN, CO₂ H, CO₂ (C₁₋₄ alkyl), C₁₋₄ alkyl-OH, C₁₋₄ alkylOR¹⁴³, CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl) or CON(C₁₋₄ alkyl)₂; R¹⁴³ is C₁₋₄ alkyl or halosubstituted C₁₋₄ alkyl;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; p is 1, 2, 3, 4 or 5; q is 2 or 3;
 Z^{11} is oxygen, sulfur or NR^{144} ; and
 R^{144} is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halosubstituted C_{1-4} alkyl or $-Y^6$ -phenyl, said phenyl being optionally substituted with up to two substituents
 5 independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $S(O)_m$
 R^{143} , amino, mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, CF_3 , OCF_3 , CN and nitro;
 with the proviso that a group of formula $-Y^6-Q$ is not methyl or
 ethyl when X^{22} is hydrogen;
 L^4 is oxygen;
 10 R^{141} is hydrogen; and
 R^{142} is acetyl.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor
 of the present invention include aryl phenylhydrazides that are described
 in U.S. Patent No. 6,077,869. Such aryl phenylhydrazides have the
 15 formula shown below in formula XXVIII:

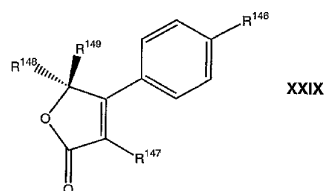


wherein:
 X^{23} and Y^6 are selected from hydrogen, halogen, alkyl, nitro, amino or
 20 other oxygen and sulfur containing functional groups such as hydroxy,
 methoxy and methylsulfonyl.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor
 of the present invention include 2-aryloxy, 4-aryl furan-2-ones that are
 described in U.S. Patent No. 6,140,515. Such 2-aryloxy, 4-aryl furan-2-
 25 ones have the formula shown below in formula XXIX:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



or a pharmaceutical salt thereof,

wherein:

5 R^{148} is selected from the group consisting of SCH_3 , $-S(O)_2CH_3$ and $-S(O)_2NH_2$;

R^{147} is selected from the group consisting of OR^{150} , mono or di-substituted phenyl or pyridyl wherein the substituents are selected from the group consisting of methyl, chloro and F;

10 R^{150} is unsubstituted or mono or di-substituted phenyl or pyridyl wherein the substituents are selected from the group consisting of methyl, chloro and F;

R^{148} is H, C_{1-4} alkyl optionally substituted with 1 to 3 groups of F, Cl or Br; and

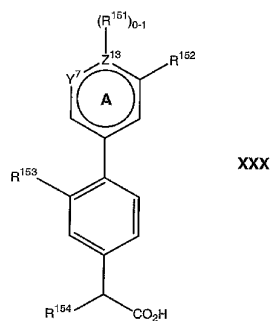
15 R^{149} is H, C_{1-4} alkyl optionally substituted with 1 to 3 groups of F, Cl or Br, with the proviso that R^{148} and R^{149} are not the same.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include bisaryl compounds that are described in U.S. Patent No. 5,994,379. Such bisaryl compounds have the formula

20 shown below in formula XXX:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



or a pharmaceutically acceptable salt, ester or tautomer thereof,
wherein:

- 5 Z^{13} is C or N;
 when Z^{13} is N, R^{151} represents H or is absent, or is taken in
 conjunction with R^{152} as described below;
 when Z^{13} is C, R^{151} represents H and R^{152} is a moiety which has the
 following characteristics:
- 10 (a) it is a linear chain of 3-4 atoms containing 0-2 double bonds,
 which can adopt an energetically stable transoid configuration and if a
 double bond is present, the bond is in the trans configuration,
 (b) it is lipophilic except for the atom bonded directly to ring A,
 which is either lipophilic or non-lipophilic, and
- 15 (c) there exists an energetically stable configuration planar with ring
 A to within about 15 degrees;
 or R^{151} and R^{152} are taken in combination and represent a 5- or 6-
 membered aromatic or non-aromatic ring D fused to ring A, said ring D
 containing 0-3 heteroatoms selected from O, S and N;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

said ring D being lipophilic except for the atoms attached directly to ring A, which are lipophilic or non-lipophilic, and said ring D having available an energetically stable configuration planar with ring A to within about 15 degrees;

- 5 said ring D further being substituted with 1 R^a group selected from the group consisting of: C_{1-2} alkyl, $-OC_{1-2}$ alkyl, $-NHC_{1-2}$ alkyl, $-N(C_{1-2} \text{ alkyl})_2$, $-C(O)C_{1-2}$ alkyl, $-S-C_{1-2}$ alkyl and $-C(S)C_{1-2}$ alkyl;

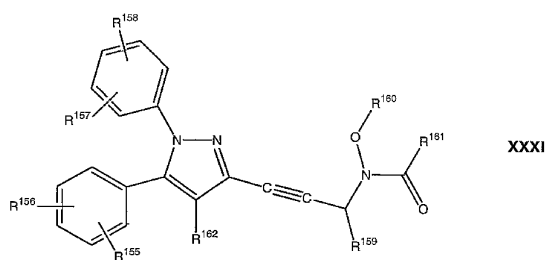
Y^7 represents N, CH or $C-OC_{1-3}$ alkyl, and when Z^{13} is N, Y^7 can also represent a carbonyl group;

- 10 R^{153} represents H, Br, Cl or F; and

R^{154} represents H or CH_3 .

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include 1,5-diarylpyrazoles that are described in U.S. Patent No. 6,028,202. Such 1,5-diarylpyrazoles have the formula

- 15 shown below in formula XXXI:



wherein:

- 20 R^{155} , R^{156} , R^{157} , and R^{158} are independently selected from the groups consisting of hydrogen, C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxy, phenyl, halo,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

hydroxy, C₁₋₅ alkylsulfonyl, C₁₋₅ alkylthio, trihaloC₁₋₅ alkyl, amino, nitro and 2-quinolinylmethoxy;

R¹⁵⁹ is hydrogen, C₁₋₅ alkyl, trihaloC₁₋₅ alkyl, phenyl, substituted phenyl where the phenyl substituents are halogen, C₁₋₅ alkoxy, trihaloC₁₋₅ alkyl or nitro or R¹⁵⁹ is heteroaryl of 5-7 ring members where at least one of the ring members is nitrogen, sulfur or oxygen;

R¹⁶⁰ is hydrogen, C₁₋₅ alkyl, phenyl C₁₋₅ alkyl, substituted phenyl C₁₋₅ alkyl where the phenyl substituents are halogen, C₁₋₅ alkoxy, trihaloC₁₋₅ alkyl or nitro, or R¹⁶⁰ is C₁₋₅ alkoxycarbonyl, phenoxycarbonyl, substituted phenoxycarbonyl where the phenyl substituents are halogen, C₁₋₅ alkoxy, trihaloC₁₋₅ alkyl or nitro;

R¹⁶¹ is C₁₋₁₀ alkyl, substituted C₁₋₁₀ alkyl where the substituents are halogen, trihaloC₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkoxy, carboxy, C₁₋₅ alkoxycarbonyl, amino, C₁₋₅ alkylamino, diC₁₋₅ alkylamino, diC₁₋₅ alkylaminoC₁₋₅ alkylamino, C₁₋₅ alkylaminoC₁₋₅ alkylamino or a heterocycle containing 4-8 ring atoms where one more of the ring atoms is nitrogen, oxygen or sulfur, where said heterocycle may be optionally substituted with C₁₋₅ alkyl; or R¹⁶¹ is phenyl, substituted phenyl (where the phenyl substituents are one or more of C₁₋₅ alkyl, halogen, C₁₋₅ alkoxy, trihaloC₁₋₅ alkyl or nitro), or R¹⁶¹ is heteroaryl having 5-7 ring atoms where one or more atoms are nitrogen, oxygen or sulfur, fused heteroaryl where one or more 5-7 membered aromatic rings are fused to the heteroaryl; or

R¹⁶¹ is NR¹⁶³R¹⁶⁴ where R¹⁶³ and R¹⁶⁴ are independently selected from hydrogen and C₁₋₅ alkyl or R¹⁶³ and R¹⁶⁴ may be taken together with the depicted nitrogen to form a heteroaryl ring of 5-7 ring members where one or more of the ring members is nitrogen, sulfur or oxygen where said heteroaryl ring may be optionally substituted with C₁₋₅ alkyl;

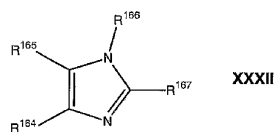
R¹⁶² is hydrogen, C₁₋₅ alkyl, nitro, amino, and halogen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include 2-substituted imidazoles that are

WO 03/015799

PCT/US02/25673

described in U.S. Patent No. 6,040,320. Such 2-substituted imidazoles have the formula shown below in formula XXXII:



- 5 wherein:
- R¹⁶⁴ is phenyl, heteroaryl wherein the heteroaryl contains 5 to 6 ring atoms, or substituted phenyl;
- wherein the substituents are independently selected from one or
- 10 members of the group consisting of C₁₋₅ alkyl, halogen, nitro, trifluoromethyl and nitrile;
- R¹⁶⁵ is phenyl, heteroaryl wherein the heteroaryl contains 5 to 6 ring atoms, substituted heteroaryl;
- 15 wherein the substituents are independently selected from one or more members of the group consisting of C₁₋₅ alkyl and halogen, or substituted phenyl,
- wherein the substituents are independently selected from one or members of the group consisting of C₁₋₅ alkyl, halogen, nitro,
- 20 trifluoromethyl and nitrile;
- R¹⁶⁶ is hydrogen, SEM, C₁₋₅ alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aryl(C₁₋₅ alkoxy carbonyl), aryl(C₁₋₅ alkyl, phthalimidoC₁₋₅ alkyl, aminoC₁₋₅ alkyl, diaminoC₁₋₅ alkyl, succinimidoC₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkyl carbonyl, aryl carbonyl, C₁₋₅ alkyl carbonyl(C₁₋₅ alkyl, aryloxy carbonyl(C₁₋₅ alkyl, heteroaryl(C₁₋₅ alkyl where the heteroaryl contains 5 to 6 ring atoms, or
- 25 substituted aryl(C₁₋₅ alkyl,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

wherein the aryl substituents are independently selected from one or more members of the group consisting of C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkoxy, halogen, amino, C₁₋₅ alkylamino, and diC₁₋₅ alkylamino;

R^{167} is $(A^{11})_n-(CH^{165})_q-X^{24}$ wherein:

5 A^{11} is sulfur or carbonyl;

n is 0 or 1;

q is 0-9;

X^{24} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, vinyl, ethynyl, C₁₋₅ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₅ alkoxy, phenoxy, phenyl, arylC₁₋₅ alkyl, amino, C₁₋₅ alkylamino, nitrile, phthalimido, amido, phenylcarbonyl, C₁₋₅ alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, arylC₁₋₅ alkylaminocarbonyl, C₁₋₅ alkylthio, C₁₋₅ alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, substituted sulfonamido,

10 wherein the sulfonyl substituent is selected from the group consisting of C₁₋₅ alkyl, phenyl, arylC₁₋₅ alkyl, thienyl, furanyl, and naphthyl; substituted vinyl,

wherein the substituents are independently selected from one or more members of the group consisting of fluorine, bromine, chlorine and iodine, substituted ethynyl,

20 wherein the substituents are independently selected from one or more members of the group consisting of fluorine, bromine, chlorine and iodine,

substituted C₁₋₅ alkyl,

25 wherein the substituents are selected from the group consisting of one or more C₁₋₅ alkoxy, trihaloalkyl, phthalimido and amino, substituted phenyl,

wherein the phenyl substituents are independently selected from one or more members of the group consisting of C₁₋₅ alkyl, halogen and C₁₋₅ alkoxy,

30 substituted phenoxy,

WO 03/015799

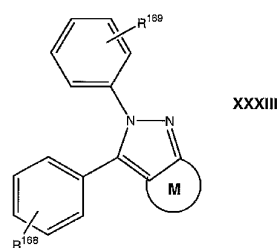
PCT/US02/25673

- wherein the phenyl substituents are independently selected from one or more members of the group consisting of C₁₋₅ alkyl, halogen and C₁₋₅ alkoxy,
- substituted C₁₋₅ alkoxy,
- 5 wherein the alkyl substituent is selected from the group consisting of phthalimido and amino,
- substituted arylC₁₋₅ alkyl,
- wherein the alkyl substituent is hydroxyl,
- substituted arylC₁₋₅ alkyl,
- 10 wherein the phenyl substituents are independently selected from one or more members of the group consisting of C₁₋₅ alkyl, halogen and C₁₋₅ alkoxy,
- substituted amido,
- wherein the carbonyl substituent is selected from the group
- 15 consisting of C₁₋₅ alkyl, phenyl, arylC₁₋₅ alkyl, thienyl, furanyl, and naphthyl,
- substituted phenylcarbonyl,
- wherein the phenyl substituents are independently selected from one or members of the group consisting of C₁₋₅ alkyl, halogen and C₁₋₅ alkoxy,
- 20 substituted C₁₋₅ alkylthio,
- wherein the alkyl substituent is selected from the group consisting of hydroxy and phthalimido,
- substituted C₁₋₅ alkylsulfonyl,
- wherein the alkyl substituent is selected from the group consisting
- 25 of hydroxy and phthalimido,
- substituted phenylsulfonyl,
- wherein the phenyl substituents are independently selected from one or members of the group consisting of bromine, fluorine, chlorine, C₁₋₅ alkoxy and trifluoromethyl,
- 30 with the proviso:

WO 03/015799

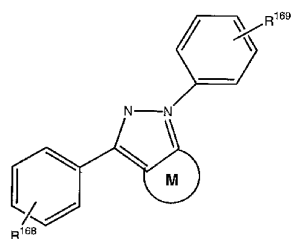
PCT/US02/25673

- if A¹¹ is sulfur and X²⁴ is other than hydrogen, C₁₋₅ alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, arylC₁₋₅ alkylaminocarbonyl, C₁₋₅ alkylsulfonyl or phenylsulfonyl, then q must be equal to or greater than 1;
- if A¹¹ is sulfur and q is 1, then X²⁴ cannot be C₁₋₂ alkyl;
- 5 if A¹¹ is carbonyl and q is 0, then X²⁴ cannot be vinyl, ethynyl, C₁₋₅ alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, arylC₁₋₅ alkylaminocarbonyl, C₁₋₅ alkylsulfonyl or phenylsulfonyl;
- if A¹¹ is carbonyl, q is 0 and X²⁴ is H, then R¹⁶⁶ is not SEM (2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl);
- 10 if n is 0 and q is 0, then X²⁴ cannot be hydrogen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include 1,3- and 2,3-diarylpyrazolo and cycloalkeno pyrazoles that are described in U.S. Patent No. 6,083,969.
- 15 Such 1,3- and 2,3-diarylpyrazole compounds have the general formulas shown below in formulas XXXIII and XXXIV:



WO 03/015799

PCT/US02/25673

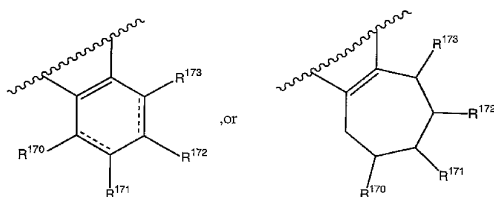


XXXIV

wherein:

5 R^{168} and R^{169} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, nitro, amino, hydroxy, trifluoro, $-S(C_1-C_6)$ alkyl, $-SO(C_1-C_6)$ alkyl and $-SO_2(C_1-C_6)$ alkyl; and the fused moiety M is a group selected from the group consisting of an optionally substituted cyclohexyl and cycloheptyl group having the formulae:

10



wherein:

15 R^{170} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy and carbonyl;

WO 03/015799

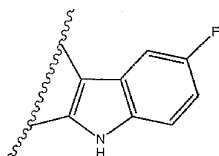
PCT/US02/25673

or R¹⁷⁰ and R¹⁷¹ taken together form a moiety selected from the group consisting of —OCOCH₂—, —ONH(CH₃)COCH₂—, —OCOCH₂dbd. and —O—;

- 5 R¹⁷¹ and R¹⁷² are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, carbonyl, amino, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, =NOH, —NR¹⁷⁴ R¹⁷⁵, —OCH₃, —OCH₂CH₃, —OSO₂NHCO₂CH₃, =CHCO₂CH₂CH₃, —CH₂CO₂H, —CH₂CO₂CH₃, —CH₂CO₂CH₂CH₃, —CH₂CON(CH₃)₂, —CH₂CO₂NHCH₃, —CHCHCO₂CH₂CH₃, —OCON(CH₃)OH, —C(COCH₃)₂, di(C₁-C₆)alkyl and di(C₁-C₆)alkoxy;

- 10 R¹⁷³ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, carbonyl, amino, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy and optionally substituted carboxyphenyl, wherein substituents on the carboxyphenyl group are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy;

- 15 or R¹⁷² and R¹⁷³ taken together form a moiety selected from the group consisting of —O— and



- 20 R¹⁷⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, OH, —OCOCH₃, —COCH₃ and (C₁-C₆)alkyl; and

R¹⁷⁵ is selected from the group consisting of hydrogen, OH, —OCOCH₃, —COCH₃, (C₁-C₆)alkyl, —CONH₂ and —SO₂CH₃;

with the proviso that

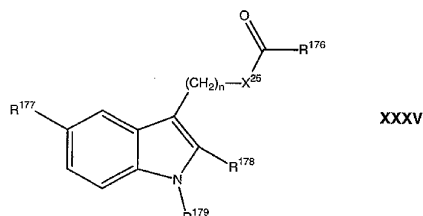
- 25 if M is a cyclohexyl group, then R¹⁷⁰ through R¹⁷³ may not all be hydrogen; and

WO 03/015799

PCT/US02/25673

pharmaceutically acceptable salts, esters and pro-drug forms thereof.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include esters derived from indolealkanol and novel amides derived from indolealkylamides that are described in U.S. Patent No. 6,306,890. Such compounds have the general formula shown below in formula XXXV:



10

wherein:

R^{176} is C_1 to C_8 alkyl, C_1 to C_8 branched alkyl, C_4 to C_8 cycloalkyl, C_1 to C_8 hydroxyalkyl, branched C_1 to C_8 hydroxyalkyl, hydroxy substituted C_4 to C_8 aryl, primary, secondary or tertiary C_1 to C_8 alkylamino, primary, secondary or tertiary branched C_1 to C_8 alkylamino, primary, secondary or tertiary C_4 to C_8 arylamino, C_1 to C_8 alkylcarboxylic acid, branched C_1 to C_8 alkylcarboxylic acid, C_1 to C_8 alkylester, branched C_1 to C_8 alkylester, C_4 to C_8 aryl, C_4 to C_8 arylcarboxylic acid, C_4 to C_8 arylester, C_4 to C_8 aryl substituted C_1 to C_8 alkyl, C_4 to C_8 heterocyclic alkyl or aryl with O, N or S in the ring, alkyl-substituted or aryl-substituted C_4 to C_8 heterocyclic alkyl or aryl with O, N or S in the ring, or halo-substituted versions thereof, where halo is chloro, bromo, fluoro or iodo;

20

R^{177} is C_1 to C_8 alkyl, C_1 to C_8 branched alkyl, C_4 to C_8 cycloalkyl, C_4 to C_8 aryl, C_4 to C_8 aryl-substituted C_1 to C_8 alkyl, C_1 to C_8 alkoxy, C_1 to

WO 03/015799

PCT/US02/25673

C₆ branched alkoxy, C₄ to C₈ aryloxy, or halo-substituted versions thereof or R¹⁷⁷ is halo where halo is chloro, fluoro, bromo, or iodo;

R¹⁷⁸ is hydrogen, C₁ to C₆ alkyl or C₁ to C₆ branched alkyl;

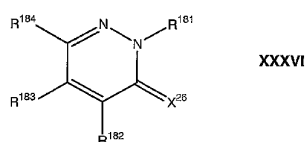
R¹⁷⁹ is C₁ to C₆ alkyl, C₄ to C₈ aryl, C₄ to C₈ aryl, C₄ to C₈

5 heterocyclic alkyl or aryl with O, N or S in the ring, C₄ to C₈ aryl-substituted C₁ to C₆ alkyl, alkyl-substituted or aryl-substituted C₄ to C₈ heterocyclic alkyl or aryl with O, N or S in the ring, alkyl-substituted C₄ to C₈ aryl, or alkyl-substituted C₄ to C₈ aryl, or halo-substituted versions thereof where halo is chloro, bromo, or iodo;

10 n is 1, 2, 3, or 4; and

X²⁵ is O, NH, or N—R¹⁸⁰, where R¹⁸⁰ is C₁ to C₆ alkyl or C₁ to C₆ branched alkyl.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include pyridazinone compounds that are
15 described in U.S. Patent No. 6,307,047. Such pyridazinone compounds have the formula shown below in formula XXXVI:



or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof,
20 wherein:

X²⁶ is selected from the group consisting of O, S, —NR¹⁸⁵, —NOR^a, and —NNR^b R^c;

R¹⁸⁵ is selected from the group consisting of alkenyl, alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclic, and heterocyclic alkyl;
25

R^a, R^b, and R^c are independently selected from the group consisting of alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, and cycloalkylalkyl;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

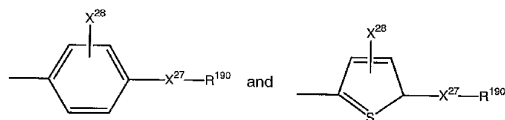
- R^{181} is selected from the group consisting of alkenyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyiminoalkoxy, alkyl, alkylcarbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkynyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, arylalkynyl, arylhaloalkyl, arylhydroxyalkyl, aryloxy, aryloxyhaloalkyl, aryloxyhydroxyalkyl, arylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylidenealkyl, haloalkenyl, haloalkoxyhydroxyalkyl, haloalkyl, haloalkynyl, heterocyclic, heterocyclic alkoxy, heterocyclic alkyl, heterocyclic oxy, hydroxyalkyl, hydroxyiminoalkoxy, $-(CH_2)_n C(O)R^{186}$, $-(CH_2)_n CH(OH)R^{186}$, $-(CH_2)_n C(NOR^d)R^{186}$, $-(CH_2)_n CH(NOR^d)R^{186}$, $-(CH_2)_n CH(NR^d R^e)R^{186}$, $-(CH_2)_n R^{187}$, $-(CH_2)_n C\equiv CR^{188}$, $-(CH_2)_n [CH(CX^{26}_{-3})]_m (CH_2)_p R^{188}$, $-(CH_2)_n (CX^{26}_{-2})_m (CH_2)_p R^{188}$, and $-(CH_2)_n (CHX^{26}_{-3})_m (CH_2)_m R^{188}$;
- R^{186} is selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, haloalkenyl, haloalkyl, haloalkynyl, heterocyclic, and heterocyclic alkyl;
- R^{187} is selected from the group consisting of alkenylene, alkylene, halo-substituted alkenylene, and halo-substituted alkylene;
- R^{188} is selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, haloalkyl, heterocyclic, and heterocyclic alkyl;
- R^d and R^e are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, haloalkyl, heterocyclic, and heterocyclic alkyl;
- X^{26} is halogen;
- m is an integer from 0-5;
- n is an integer from 0-10; and
- p is an integer from 0-10; and
- R^{182} , R^{183} , and R^{184} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkoxyalkyl, alkoxyiminoalkoxy, alkoxyiminoalkyl, alkyl, alkynyl, alkylcarbonylalkoxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl, aminoalkoxy, aminoalkylcarbonyloxyalkoxy aminocarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkyl, arylalkynyl,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

carboxyalkyl, carbonyloxyalkoxy, cyano, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylidenealkyl, haloalkenyloxy, haloalkoxy, haloalkyl, halogen, heterocyclic, hydroxyalkoxy, hydroxyiminoalkoxy, hydroxyiminoalkyl, mercaptoalkoxy, nitro, phosphonatoalkoxy, Y^8 , and Z^{14} ;

- 5 provided that one of R^{182} , R^{183} , or R^{184} must be Z^{14} , and further provided that only one of R^{182} , R^{183} , or R^{184} is Z^{14} ;
 Z^{14} is selected from the group consisting of:



^{27} is selected from the group consisting of $S(O)_2$, $S(O)(NR^{181})$, $S(O)$, $Se(O)_2$, $P(O)(OR^{182})$, and $P(O)(NR^{183}R^{184})$;

- 15 X^{28} is selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkyl, alkynyl and halogen;

R^{190} is selected from the group consisting of alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, alkylcarbonylamino, alkynyl, amino, cycloalkenyl, cycloalkyl, dialkylamino, $-NHNH_2$, and $-NCHN(R^{181})R^{182}$;

- 20 R^{181} , R^{182} , R^{183} , and R^{184} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and cycloalkyl, or R^{183} and R^{184} can be taken together, with the nitrogen to which they are attached, to form a 3-6 membered ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, and NR^{183} ;

- 25 Y^8 is selected from the group consisting of $-OR^{195}$, $-SR^{195}$, $-C(R^{197})(R^{198})R^{195}$, $-C(O)R^{195}$, $-C(O)OR^{195}$, $-N(R^{197})C(O)R^{195}$, $-NC(R^{197})R^{195}$, and $-N(R^{197})R^{195}$;

R^{195} is selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, alkylthioalkyl, alkynyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl,

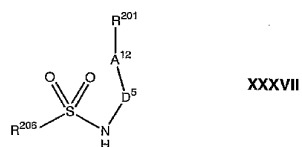
WO 03/015799

PCT/US02/25673

cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclic, heterocyclic alkyl, hydroxyalkyl, and $\text{NR}^{199}\text{R}^{200}$; and

R^{197} , R^{198} , R^{199} , and R^{200} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkoxy, alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclic, and heterocyclic alkyl.

Materials that can serve as a cyclooxygenase-2 selective inhibitor of the present invention include benzosulphonamide derivatives that are described in U.S. Patent No. 6,004,948. Such benzosulphonamide derivatives have the formula shown below in formula XXXVII:

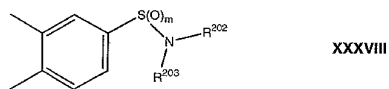


herein:

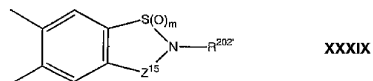
A^{12} denotes oxygen, sulphur or NH ;

R^{201} denotes a cycloalkyl, aryl or heteroaryl group optionally mono- or polysubstituted by halogen, alkyl, CF_3 or alkoxy;

D^5 denotes a group of formula XXXVIII or XXXIX:



or



WO 03/015799

PCT/US02/25673

R^{202} and R^{203} independently of each other denote hydrogen, an optionally polyfluorinated alkyl radical, an aralkyl, aryl or heteroaryl radical or a radical $(CH_2)_n-X^{29}$; or

- 5 R^{202} and R^{203} together with the N-atom denote a three- to seven-membered, saturated, partially or totally unsaturated heterocycle with one or more heteroatoms N, O, or S, which may optionally be substituted by oxo, an alkyl, alkylaryl or aryl group or a group $(CH_2)_n-X^{29}$, R^{202a} denotes hydrogen, an optionally polyfluorinated alkyl group, an aralkyl, aryl or heteroaryl group or a group $(CH_2)_n-X^{29}$,

- 10 wherein:

X^{29} denotes halogen, NO_2 , $-OR^{204}$, $-COR^{204}$, $-CO_2R^{204}$, $-OCO_2R^{204}$, $-CN$, $-CONR^{204}$ OR OR^{205} , $-CONR^{204}R^{205}$, $-SR^{204}$, $-S(O)R^{204}$, $-S(O)_2R^{204}$, $-NR^{204}R^{205}$, $-NHC(O)R^{204}$, $-NHS(O)_2R^{204}$; Z^{16} denotes $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-N=CH-$, $-NHCH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH=CH-$, $>N-R^{203}$, $>C=O$, $>S(O)_m$;

- 15 R^{204} and R^{205} independently of each other denote hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl;

- 20 n is an integer from 0 to 6;

R^{206} is a straight-chained or branched C_{1-4} -alkyl group which may optionally be mono- or polysubstituted by halogen or alkoxy, or R^{205} denotes CF_3 ; and

- m denotes an integer from 0 to 2;

- 25 with the proviso that A^{12} does not represent O if R^{206} denotes CF_3 ; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Cox-2 selective inhibitors that are useful in the subject method and compositions can include the compounds that are described in U.S. Patent Nos. 6,169,188, 6,020,343, 5,981,576 ((methylsulfonyl)phenyl furanones); U.S. Patent No. 6,222,048 (diaryl-2-(5H)-furanones); U.S. Patent No. 6,057,319 (3,4-diaryl-2-hydroxy-2,5-dihydrofurans); U.S. Patent No. 6,046,236 (carbocyclic sulfonamides); U.S. Patent Nos. 6,002,014 and

- 30

WO 03/015799

PCT/US02/25673

5,945,539 (oxazole derivatives); and U.S. Patent No. 6,359,182 (C-nitroso compounds).

Cyclooxygenase-2 selective inhibitors that are useful in the present invention can be supplied by any source as long as the cyclooxygenase-2-selective inhibitor is pharmaceutically acceptable. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors can be isolated and purified from natural sources or can be synthesized. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors should be of a quality and purity that is conventional in the trade for use in pharmaceutical products.

In some embodiments of the invention, glucosamine is also present in the combination. Glucosamine that is useful in the present invention may be obtained from any source of glucosamine. Glucosamine is 2-amino-2-deoxyglucose, and is an amino sugar that is found generally in chitin, cell membranes and mucopolysaccharides (*e.g.*, as a component of cartilage). The glucosamine can be isolated and purified from natural sources, purchased from commercial suppliers, or synthesized by any method suitable for the synthesis of pharmaceutically acceptable glucosamine. Useful sources of glucosamine include, without limitation, glucosamine, glucosamine salts of hydrochloric, iodic, sulfuric, phosphoric, or other pharmaceutically acceptable acid, such as glucosamine-2-sulfate, glucosamine-3-sulfate, glucosamine-6-sulfate, glucosamine-2,3-disulfate, glucosamine-2,6-disulfate, glucosamine-3,6-disulfate, glucosamine-3,4,6-trisulfate, glucosamine pentaacetate, glucosamine-1-phosphate, glucosamine-6-phosphate, N-acetylglucosamine-6-phosphate, N-acetylglucosamine-1-phosphate, N-acetyl-D-glucosamine, and uridine diphosphate (UDP)-N-acetylglucosamine. Preferred sources of glucosamine include D-(+)-glucosamine, glucosamine sulfate, glucosamine hydroiodide, glucosamine hydrochloride, and N-acetyl glucosamine.

Glucosamine can also be supplied by the isolation and purification of glucosamine from hydrolysis products and other derivatives of chitin which contain glucosamine. The glucosamine can also contain mixtures of two or more of any of the materials described above. A preferred type of

WO 03/015799

PCT/US02/25673

glucosamine that is useful in the present invention comprises substantially pure D-glucosamine. One source of such pure D-glucosamine is D(+)-glucosamine, available from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.

5 As used herein, the term "purified" means partially purified and/or completely purified. Thus a "purified composition" may be either partially purified or completely purified. For example, chondroitin sulfate or glucosamine from a natural source, or an extract of a naturally occurring cyclooxygenase-2 inhibitor, may be partially purified or completely purified. Such materials can also be synthesized.

10 The chondroitin sulfate and the glucosamine that are useful in the subject method can be of any purity and quality that are pharmaceutically acceptable.

In the present method, a subject in need of prevention or treatment of pain, inflammation or inflammation-associated disorder is treated with
15 an amount of chondroitin sulfate and an amount of a Cox-2 selective inhibitor, where the amount of the chondroitin sulfate, when administered with an amount of the Cox-2 selective inhibitor, together provide a dosage or amount of the combination that is sufficient to constitute a pain or inflammation suppressing treatment or prevention effective amount.

20 As used herein, an "effective amount" means the dose or effective amount to be administered to a patient and the frequency of administration to the subject which is readily determined by one or ordinary skill in the art, by the use of known techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. The dose or effective amount to be
25 administered to a patient and the frequency of administration to the subject can be readily determined by one of ordinary skill in the art by the use of known techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining the effective amount or dose, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including but not
30 limited to, the potency and duration of action of the compounds used; the nature and severity of the illness to be treated as well as on the sex, age,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

weight, general health and individual responsiveness of the patient to be treated, and other relevant circumstances.

5 The phrase "therapeutically-effective" indicates the capability of an agent to prevent, or improve the severity of, the disorder, while avoiding adverse side effects typically associated with alternative therapies.

Those skilled in the art will appreciate that dosages may also be determined with guidance from Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition (1996), Appendix II, pp. 1707-1711.

10 In the present method, the amount of chondroitin sulfate that is used is such that, when administered with the cyclooxygenase-2 selective inhibitor, it is sufficient to constitute a therapeutically effective amount of the combination. Such an amount can also be described in terms of being a pain or inflammation suppressing treatment or prevention effective
15 amount of the combination.

It is preferred that the amount of chondroitin sulfate that is used for treatment is within a range of from about 5 mg/day per kilogram of body weight of the subject (mg/day-kg) to about 150 mg/day-kg. It is more preferred that the amount is from about 8 mg/kg-day to about 100
20 mg/day-kg, even more preferred that it is from about 10 mg/day-kg to about 30 mg/day-kg, and yet more preferred that it is from about 10 mg/day-kg to about 20 mg/day-kg.

The amount of Cox-2 selective inhibitor that is used in the subject method may be an amount that, when administered with the chondroitin sulfate, is sufficient to constitute a pain or inflammation suppressing
25 treatment or prevention effective amount of the combination. In the present method, the amount of Cox-2 selective inhibitor that is used in the novel method of treatment preferably ranges from about 0.01 to about 100 milligrams per day per kilogram of body weight of the subject (mg/day-kg),
30 more preferably from about 0.1 to about 50 mg/day-kg, even more preferably from about 1 to about 20 mg/day-kg.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

When the Cox-2 selective inhibitor comprises rofecoxib, it is preferred that the amount used is within a range of from about 0.15 to about 1.0 mg/day-kg, and even more preferably from about 0.18 to about 0.4 mg/day-kg.

5 When the Cox-2 selective inhibitor comprises etoricoxib, it is preferred that the amount used is within a range of from about 0.5 to about 5 mg/day-kg, and even more preferably from about 0.8 to about 4 mg/day-kg.

10 When the Cox-2 selective inhibitor comprises celecoxib, it is preferred that the amount used is within a range of from about 1 to about 10 mg/day-kg, even more preferably from about 1.4 to about 8.6 mg/day-kg, and yet more preferably from about 2 to about 3 mg/day-kg.

15 In the present method, and in the subject compositions, chondroitin sulfate is administered with, or is combined with, a Cox-2 selective inhibitor. It is preferred that the weight ratio of the amount of chondroitin sulfate to the amount of Cox-2 selective inhibitor that is administered to the subject is within a range of from about 0.05:1 to about 15,000:1, more preferred is a range of from about 0.15:1 to about 1000:1, even more preferred is a range of from about 0.5:1 to about 20:1.

20 In an embodiment of the present method, glucosamine can be added as a component of the combination with the cyclooxygenase-2 selective inhibitor and the chondroitin sulfate. The amount of glucosamine that is used in the novel method of treatment preferably ranges from about 0.1 to about 500 milligrams per day per kilogram of body weight of the subject (mg/day-kg), more preferably from about 0.5 to about 100 mg/day-kg, even more preferably from about 1 to about 50 mg/day-kg, yet more preferably from about 5 to about 35 mg/day-kg, and even more preferably from about 15 to about 25 mg/day-kg.

25 The combination of chondroitin sulfate and a Cox-2 selective inhibitor, optionally with glucosamine, can be supplied in the form of a novel therapeutic composition that is believed to be within the scope of the

WO 03/015799

PCT/US02/25673

present invention. The relative amounts of each component in the therapeutic composition may be varied and may be as described just above. The chondroitin sulfate and Cox-2 selective inhibitor, and the glucosamine when it is present, that are described above can be provided in the therapeutic composition so that the preferred amounts of each of the components are supplied by a single dosage, a single capsule for example, or, by up to four, or more, single dosage forms.

When the novel combination is supplied along with a pharmaceutically acceptable carrier, a pharmaceutical composition is formed. A pharmaceutical composition of the present invention is directed to a composition suitable for the prevention or treatment of pain, inflammation and/or an inflammation-associated disorder. The pharmaceutical composition comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a combination selected from chondroitin sulfate and cyclooxygenase-2 selective inhibitors, and optionally with glucosamine. Pharmaceutically acceptable carriers include, but are not limited to, physiological saline, Ringer's, phosphate solution or buffer, buffered saline, and other carriers known in the art. Pharmaceutical compositions may also include stabilizers, anti-oxidants, colorants, and diluents. Pharmaceutically acceptable carriers and additives are chosen such that side effects from the pharmaceutical compound are minimized and the performance of the compound is not canceled or inhibited to such an extent that treatment is ineffective.

The term "pharmacologically effective amount" shall mean that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher or clinician. This amount can be a therapeutically effective amount.

The term "pharmaceutically acceptable" is used herein to mean that the modified noun is appropriate for use in a pharmaceutical product. Pharmaceutically acceptable cations include metallic ions and organic ions. More preferred metallic ions include, but are not limited to,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

appropriate alkali metal salts, alkaline earth metal salts and other physiological acceptable metal ions. Exemplary ions include aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc in their usual valences. Preferred organic ions include protonated tertiary amines and quaternary ammonium cations, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Exemplary pharmaceutically acceptable acids include, without limitation, hydrochloric acid, hydroiodic acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, formic acid, tartaric acid, maleic acid, malic acid, citric acid, isocitric acid, succinic acid, lactic acid, gluconic acid, glucuronic acid, pyruvic acid, oxalacetic acid, fumaric acid, propionic acid, aspartic acid, glutamic acid, benzoic acid, and the like.

Also included in the combination of the invention are the isomeric forms and tautomers and the pharmaceutically-acceptable salts of chondroitin sulfate, glucosamine and cyclooxygenase-2 selective inhibitors. Illustrative pharmaceutically acceptable salts are prepared from formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, stearic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic, toluenesulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, sulfanilic, cyclohexylaminosulfonic, algenic, β -hydroxybutyric, galactaric and galacturonic acids.

Suitable pharmaceutically-acceptable base addition salts of compounds of the present invention include metallic ion salts and organic ion salts. More preferred metallic ion salts include, but are not limited to, appropriate alkali metal (group Ia) salts, alkaline earth metal (group IIa) salts and other physiological acceptable metal ions. Such salts can be made from the ions of aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc. Preferred organic salts can be made from tertiary amines

WO 03/015799

PCT/US02/25673

and quaternary ammonium salts, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. All of the above salts can be prepared by those skilled in the art by conventional means from the corresponding compound of the present invention.

The method and combination of the present invention are useful for, but not limited to, the prevention, inhibition, and treatment of pain and/or inflammation in a subject, and for treatment of inflammation-associated disorders, such as for use as an analgesic in the treatment of pain and headaches, or as an antipyretic for the treatment of fever. For example, combinations of the invention would be useful to treat arthritis, including, but not limited to, rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus and juvenile arthritis. Such combinations of the invention would be useful in the treatment of asthma, bronchitis, menstrual cramps, tendinitis, bursitis, connective tissue injuries or disorders, and skin related conditions such as psoriasis, eczema, burns and dermatitis.

Combinations of the invention also would be useful to treat gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease, gastric ulcer, gastric varices, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome and ulcerative colitis and for the prevention or treatment of cancer, such as colorectal cancer. Combinations of the invention would be useful in treating inflammation in diseases and conditions such as herpes simplex infections, HIV, pulmonary edema, kidney stones, minor injuries, wound healing, vaginitis, candidiasis, lumbar spondylarthritis, lumbar spondylarthrosis, vascular diseases, migraine headaches, sinus headaches, tension headaches, dental pain, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, scleroderma, rheumatic fever, type I diabetes, myasthenia gravis, multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

hypersensitivity, swelling occurring after injury, myocardial ischemia, and the like.

5 Compositions having the novel combination would also be useful in the treatment of ophthalmic diseases, such as retinitis, retinopathies, conjunctivitis, uveitis, ocular photophobia, and of acute injury to the eye tissue. The compositions would also be useful in the treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral infections and cystic fibrosis. The compositions would also be useful for the treatment of certain central nervous system disorders such as cortical dementias
10 including Alzheimer's disease. The combinations of the invention are also useful as anti-inflammatory agents, such as for the treatment of arthritis.

As used herein, the terms "pain, inflammation or inflammation-associated disorder", and "cyclooxygenase-2 mediated disorder" are meant to include, without limitation, each of the symptoms or diseases that
15 is mentioned above.

The present method includes the treatment and/or prevention of a cyclooxygenase-2 mediated disorder in a subject, where the method comprises treating the subject having or susceptible to the disorder with a therapeutically-effective amount of a combination of chondroitin sulfate
20 and a compound or salt of any of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors that are described in this specification. This method is particularly useful where the cyclooxygenase-2 mediated disorder is inflammation, arthritis, pain, or fever.

The terms "treating" or "to treat" mean to alleviate symptoms, eliminate the causation either on a temporary or permanent basis, or to prevent or slow the appearance of symptoms. The term "treatment" includes alleviation, elimination of causation of or prevention of pain and/or inflammation associated with, but not limited to, any of the diseases or disorders described above. Besides being useful for human treatment,
30 these combinations are also useful for treatment of mammals, including horses, dogs, cats, rats, mice, sheep, pigs, etc.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

The term "subject" for purposes of treatment includes any human or animal subject who is in need of the prevention of, or who has pain, inflammation and/or any one of the known inflammation-associated disorders. The subject is typically a human subject.

5 For methods of prevention, the subject is any human or animal subject, and preferably is a subject that is in need of prevention and/or treatment of pain, inflammation and/or an inflammation-associated disorder. The subject may be a human subject who is at risk for pain and/or inflammation, or for obtaining an inflammation-associated disorder, 10 such as those described above. The subject may be at risk due to genetic predisposition, sedentary lifestyle, diet, exposure to disorder-causing agents, exposure to pathogenic agents and the like.

The pharmaceutical compositions may be administered enterally and parenterally. Parenteral administration includes subcutaneous, 15 intramuscular, intradermal, intramammary, intravenous, and other administrative methods known in the art. Enteral administration includes solution, tablets, sustained release capsules, enteric coated capsules, and syrups. When administered, the pharmaceutical composition may be at or near body temperature.

20 The phrases "combination therapy", "co-administration", "administration with", or "co-therapy", in defining the use of a cyclooxygenase-2 inhibitor agent and glucosamine, is intended to embrace administration of each agent in a sequential manner in a regimen that will provide beneficial effects of the drug combination, and is intended as well 25 to embrace co-administration of these agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single capsule or dosage device having a fixed ratio of these active agents or in multiple, separate capsules or dosage devices for each agent, where the separate capsules or dosage devices can be taken together contemporaneously, or taken within a 30 period of time sufficient to receive a beneficial effect from both of the constituent agents of the combination.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

The phrase "therapeutically-effective" and "effective for the treatment, prevention, or inhibition", are intended to qualify the amount of each agent for use in the combination therapy which will achieve the goal of improvement in inflammation severity and the frequency of incidence over treatment of each agent by itself, while avoiding adverse side effects typically associated with alternative therapies.

Although the combination of the present invention may include administration of a chondroitin sulfate component and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor component within an effective time of each respective component, it is preferable to administer both respective components contemporaneously, and more preferable to administer both respective components in a single delivery dose.

In particular, the combinations of the present invention can be administered orally, for example, as tablets, coated tablets, dragees, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, maize starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and adsorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay

WO 03/015799

PCT/US02/25673

material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed.

5 Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredients are mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredients are present as such, or mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

10 Aqueous suspensions can be produced that contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be naturally-
15 occurring phosphatides, for example lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and
20 a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.

The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or n-propyl p-hydroxybenzoate, one or
25 more coloring agents, one or more flavoring agents, or one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredients in an omega-3 fatty acid, a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid
30 paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

Sweetening agents, such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an antioxidant such as ascorbic acid.

5 Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, a suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above.

10 Additional excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

 Syrups and elixirs containing the novel combination may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative

15 and flavoring and coloring agents.

 The subject combinations can also be administered parenterally, either subcutaneously, or intravenously, or intramuscularly, or intrasternally, or by infusion techniques, in the form of sterile injectable aqueous or ologenous suspensions. Such suspensions may be formulated

20 according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above, or other acceptable agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol.

25 Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, n-3 polyunsaturated fatty

30 acids may find use in the preparation of injectables.

 The subject combination can also be administered by inhalation, in the form of aerosols or solutions for nebulizers, or rectally, in the form of

WO 03/015799

PCT/US02/25673

suppositories prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperature but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and poly-ethylene glycols.

5 The novel compositions can also be administered topically, in the form of creams, ointments, jellies, collyriums, solutions or suspensions.

Daily dosages can vary within wide limits and will be adjusted to the individual requirements in each particular case. In general, for administration to adults, an appropriate daily dosage has been described above, although the limits that were identified as being preferred may be exceeded if expedient. The daily dosage can be administered as a single dosage or in divided dosages.

Various delivery systems include capsules, tablets, and gelatin capsules, for example.

15 The present invention further comprises kits that are suitable for use in performing the methods of treatment, prevention or inhibition described above. In one embodiment, the kit contains a first dosage form comprising chondroitin sulfate in one or more of the forms identified above and a second dosage form comprising one or more of the
20 cyclooxygenase-2 selective inhibitors or prodrugs thereof identified above, in quantities sufficient to carry out the methods of the present invention. Preferably, the first dosage form and the second dosage form together comprise a therapeutically effective amount of the compounds for the treatment, prevention, or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder. In another embodiment, a third dosage form
25 comprising glucosamine is also present. Preferably, the first dosage form, the second dosage form, and the third dosage form together comprise a therapeutically effective amount of the compounds for the treatment, prevention, or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder.
30

The following examples describe embodiments of the invention. Other embodiments within the scope of the claims herein will be apparent

WO 03/015799

PCT/US02/25673

to one skilled in the art from consideration of the specification or practice of the invention as disclosed herein. It is intended that the specification, together with the examples, be considered to be exemplary only, with the scope and spirit of the invention being indicated by the claims which follow the examples. In the examples, all percentages are given on a weight basis unless otherwise indicated.

COMPARATIVE EXAMPLE 1

This example shows the preparation of celecoxib.

Step 1: Preparation of 1-(4-methylphenyl)-4,4,4-trifluorobutane-1,3-diones.

Following the disclosure provided in U.S. Patent No. 5,760,068, 4'-Methylacetophenone (5.26 g, 39.2 mmol) was dissolved in 25 mL of methanol under argon and 12 mL (52.5 mmol) sodium methoxide in methanol (25%) was added. The mixture was stirred for 5 minutes and 5.5 mL (46.2 mmol) ethyl trifluoroacetate was added. After refluxing for 24 hours, the mixture was cooled to room temperature and concentrated. 100 mL 10% HCl was added and the mixture extracted with 4 x 75 mL ethyl acetate. The extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to afford 8.47 g (94%) of a brown oil which was carried on without further purification.

Step 2: Preparation of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide.

To the dione from Step 1 (4.14 g, 18.0 mmol) in 75 mL absolute ethanol, 4.26 g (19.0 mmol) 4-sulphonamidophenylhydrazine hydrochloride was added. The reaction was refluxed under argon for 24 hours. After cooling to room temperature and filtering, the reaction mixture was concentrated to afford 6.13 g of an orange solid. The solid was recrystallized from methylene chloride/hexane to give 3.11 g (8.2 mmol, 46%) of the product as a pale yellow solid, having a melting point (mp) of 157°-159°C; and a calculated composition of $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_3$: C, 53.54; H, 3.70; N, 11.02. The composition that was found by analysis was: C, 53.17; H, 3.81; N, 10.90.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

EXAMPLE 2

This illustrated the production of a composition containing celebrex and chondroitin sulfate and of a pharmaceutical composition containing the combinations.

5 A therapeutic composition of the present invention can be formed by intermixing chondroitin sulfate A (600 g, available as Product Number C-8529, from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), chondroitin sulfate C (600 g, available as Product Number C-4384, from Sigma Aldrich, St. Louis, MO), and 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (200 g, as produced in Comparative Example 1, or
10 as available from Pharmacia Corporation, St. Louis, MO), in a laboratory mill or mixing device suitable for intimate mixing of powders without substantial generation of shear or temperature sufficient to degrade either of the two compounds. After mixing, the combination of celecoxib and chondroitin sulfate form a therapeutic composition that is sufficient for the
15 production of about 1000 human single dose units. Each single dose unit contains about 1,200 mg of chondroitin sulfate and about 200 mg of celecoxib.

If desirable, a solid carrier and other materials may be intermixed
20 with the therapeutic composition to form a pharmaceutical composition and the resulting pharmaceutical composition may be formed into capsules for human consumption, for example, by conventional capsule-forming equipment, where each capsule contains 1,200 mg of chondroitin sulfate and 200 mg celecoxib.

25 Alternatively, the chondroitin sulfate and the celecoxib may be dissolved into a liquid carrier, such as, for example, normal saline solution, to form a pharmaceutical composition suitable for human consumption. A single dosage of the liquid pharmaceutical composition for human use would be a volume sufficient to provide 1,200 mg of chondroitin sulfate and 200 mg of celecoxib.
30

Therapeutic and pharmaceutical compositions comprising a combination of any of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors and any of

WO 03/015799

PCT/US02/25673

the sources of chondroitin sulfate that are described above can be formed by similar methods.

EXAMPLE 3

5 This illustrates the production of a composition containing celebrex, chondroitin sulfate and glucosamine and of a pharmaceutical composition containing the combination.

A therapeutic composition of the present invention can be formed by intermixing chondroitin sulfate A (600 g, available as Product Number C-8529, from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), chondroitin sulfate C (600 g,
10 available as Product Number C-4384, from Sigma Aldrich, St. Louis, MO), glucosamine (1500 g, available as D(+)-glucosamine hydrochloride, from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) and 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (200 g, as produced
15 in Comparative Example 1, or as available from Pharmacia Corporation, St. Louis, MO), in a laboratory mill or mixing device suitable for intimate mixing of powders without substantial generation of shear or temperature sufficient to degrade either of the three active compounds. After mixing, the combination of celecoxib, chondroitin sulfate and glucosamine form a therapeutic composition that is sufficient for the production of about 1000
20 human single dose units.

If desirable, a solid carrier and other materials may be intermixed with the therapeutic composition to form a pharmaceutical composition and the resulting pharmaceutical composition may be formed into capsules for human consumption, for example, by conventional capsule-
25 forming equipment, where each capsule contains 1200 mg of chondroitin sulfate, 1500 mg of glucosamine and 200 mg celecoxib.

Alternatively, the combination of chondroitin sulfate, glucosamine and the celecoxib may be dissolved into a liquid carrier, such as, for example, normal saline solution, to form a pharmaceutical composition
30 suitable for human consumption. A single dosage of the liquid pharmaceutical composition for human use would be a volume sufficient to

WO 03/015799

PCT/US02/25673

provide 1200 mg of chondroitin sulfate, 1500 mg of glucosamine and 200 mg of celecoxib.

Therapeutic and pharmaceutical compositions comprising a combination of any of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors and any of the sources of chondroitin sulfate and glucosamine that are described above can be formed by similar methods.

EXAMPLE 4

This illustrates the evaluation of the biological efficacy of a therapeutic composition of chondroitin sulfate and celecoxib.

A therapeutic composition containing chondroitin sulfate and celecoxib is prepared as described in Example 2. The biological efficacy of the composition is determined by a rat carrageenan foot pad edema test and by a rat carrageenan-induced analgesia test.

Rat Carrageenan Foot Pad Edema Test:

The carrageenan foot edema test is performed with materials, reagents and procedures essentially as described by Winter, *et al.*, (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544 (1962)). Male Sprague-Dawley rats are selected in each group so that the average body weight is as close as possible. Rats are fasted with free access to water for over sixteen hours prior to the test. The rats are dosed orally (1 mL) with compounds suspended in a carrier vehicle containing 0.5% methylcellulose and 0.025% surfactant, or with only the carrier vehicle alone. One hour later, a subplantar injection of 0.1 mL of 1% solution of carrageenan/sterile 0.9% saline is administered to one foot and the volume of the injected foot is measured with a displacement plethysmometer connected to a pressure transducer with a digital indicator. Three hours after the injection of the carrageenan, the volume of the foot is again measured. The average foot swelling in a group of drug-treated animals is compared with that of a group of placebo-treated animals and the percentage inhibition of edema is determined (Otterness and Bliven, *Laboratory Models for Testing NSAIDS*, in *Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, (J. Lombardino, ed. 1985)). The percent inhibition shows the percent decrease from control

WO 03/015799

PCT/US02/25673

paw volume determined in this procedure. The data are expected to show that the combination of chondroitin sulfate and celecoxib provided effective anti-inflammatory activity.

Rat Carrageenan-induced Analgesia Test:

5 The analgesia test using rat carrageenan is performed with materials, reagents and procedures essentially as described by Hargreaves, *et al.*, (*Pain*, 32, 77 (1988)). Male Sprague-Dawley rats are treated as previously described for the Carrageenan Foot Pad Edema test. Three hours after the injection of the carrageenan, the rats are placed in a
10 special PLEXIGLAS® container with a transparent floor having a high intensity lamp as a radiant heat source, positionable under the floor. After an initial twenty-minute period, thermal stimulation is begun on either the injected foot or on the contralateral uninjected foot. A photoelectric cell will turn off the lamp and timer when the light is interrupted by paw withdrawal.
15 The time until the rat withdraws its foot is then measured. The withdrawal latency in seconds is determined for the control and drug-treated groups, and percent inhibition of the hyperalgesic foot withdrawal is determined. Results are expected to show that combination of chondroitin sulfate and celecoxib provided effective analgesic activity.

20 EXAMPLE 5

This illustrates the biological efficacy of a therapeutic composition of chondroitin sulfate and celecoxib for the treatment of collagen-induced arthritis in mice.

25 A therapeutic composition containing chondroitin sulfate and celecoxib is prepared as described in Example 2. The biological efficacy of the composition is determined by induction and assessment of collagen-induced arthritis in mice.

Arthritis is induced in 8-12 week old male DBA/1 mice by injection of 50 µg of chick-type II collagen (CII) in complete Freund's adjuvant
30 (Sigma) on day 0 at the base of the tail as described in [J. Stuart, *Annual Rev. Immunol.*, 2, 199 (1984)]. Compounds are prepared as a suspension in 0.5% methylcellulose (Sigma, St. Louis, Mo.), and 0.025% Tween 20

WO 03/015799

PCT/US02/25673

(Sigma). The cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib, as described in Comparative Example 1), and chondroitin sulfate (available from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) are administered alone or in combination as a therapeutic composition as described in Example 2. The compounds are administered in non-arthritis animals by gavage in a volume of 0.1 ml beginning on day 20 post collagen injection and continuing daily until final evaluation on day 55. Animals are boosted on day 21 with 50 µg of collagen (CII) in incomplete Freund's adjuvant. The animals are subsequently evaluated several times each week for incidence and severity of arthritis until day 56. Any animal with paw redness or swelling is counted as arthritic. Scoring of severity is carried out using a score of 0-3 for each paw (maximal score of 12/mouse) as described in P. Wooley, *et al., Trans. Proc.*, 15, 180 (1983). The animals are measured for incidence of arthritis and severity in the animals where arthritis was observed. The incidence of arthritis is determined at a gross level by observing the swelling or redness in the paw or digits. Severity is measured with the following guidelines. Briefly, animals displaying four normal paws, *i.e.*, no redness or swelling are scored 0. Any redness or swelling of digits or the paw are scored as 1. Gross swelling of the whole paw or deformity is scored as 2. Ankylosis of joints is scored as 3.

Histological Examination of Paws:

In order to verify the gross determination of a non-arthritis animal, a histological examination can be performed. Paws from animals sacrificed at the end of the experiment are removed, fixed and decalcified as previously described [R. Jonsson, *J. Immunol. Methods*, 88, 109 (1986)]. Samples are paraffin embedded, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin by standard methods. Stained sections are examined for cellular infiltrates, synovial hyperplasia, and bone and cartilage erosion.

It is expected that results will show that the combination of a cyclooxygenase-2 selective inhibitor with chondroitin sulfate was an efficacious treatment for collagen-induced arthritis in mice.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

It is expected that Examples 4 and 5 can be repeated with compositions comprising chondroitin sulfate, glucosamine and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, such as are described in Example 3, with the results showing that the combination provides effective anti-inflammatory activity, effective analgesic activity, and is an efficacious treatment of collagen-induced arthritis in mice.

All references cited in this specification, including without limitation, all papers, publications, patents, patent applications, presentations, texts, reports, manuscripts, brochures, books, internet postings, journal articles, periodicals, and the like, are hereby incorporated by reference into this specification in their entireties. The discussion of the references herein is intended merely to summarize the assertions made by their authors and no admission is made that any reference constitutes prior art. Applicants reserve the right to challenge the accuracy and pertinency of the cited references.

In view of the above, it will be seen that the several advantages of the invention are achieved and other advantageous results obtained.

As various changes could be made in the above methods and compositions without departing from the scope of the invention, it is intended that all matter contained in the above description shall be interpreted as illustrative and not in a limiting sense.

WO 03/015799

PCT/US02/25673

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for the treatment, prevention, or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder in a subject in need of such treatment, prevention, or inhibition, comprising administering
5 chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof to the subject.
2. The method according to claim 1, wherein the administration of the chondroitin sulfate and the cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof together comprises an effective method for the treatment,
10 prevention, or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder.
3. The method according to claim 1, wherein the chondroitin sulfate has a weight average molecular weight of less than about 16.9 kilodaltons.
- 15 4. The method according to claim 3, wherein the chondroitin sulfate has a weight average molecular weight of less than about 10 kilodaltons.
5. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof has a cyclooxygenase-2 IC_{50} of less than about 0.2 $\mu\text{mol/L}$.
20
6. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof has a selectivity ratio of cyclooxygenase-2 inhibition over cyclooxygenase-1 inhibition of at least about 2.
25
7. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof has a cyclooxygenase-2 IC_{50} of less than about 0.2 $\mu\text{mol/L}$ and also has a selectivity ratio of cyclooxygenase-2 inhibition over cyclooxygenase-1 inhibition of at least about 100.
30

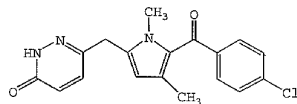
WO 03/015799

PCT/US02/25673

8. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof has a cyclooxygenase-1 IC_{50} of at least about 1 $\mu\text{mol/L}$.

9. The method according to claim 8, wherein the
5 cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof has a cyclooxygenase-1 IC_{50} of at least about 10 $\mu\text{mol/L}$.

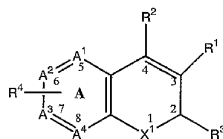
10. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises 6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone, having the
10 formula:



or a prodrug thereof.

11. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a chromene.

12. The method according to claim 11, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is selected from the group consisting of substituted benzothiopyrans, dihydroquinolines, or dihydronaphthalenes
20 having the general formula:



WO 03/015799

PCT/US02/25673

- wherein X^1 is selected from O, S, $CR^b R^c$ and NR^d ;
- wherein R^d is selected from hydrido, C_1-C_3 -alkyl, (optionally substituted phenyl)- C_1-C_3 -alkyl, acyl and carboxy- C_1-C_6 -alkyl;
- wherein each of R^b and R^c is independently selected from hydrido,
- 5 C_1-C_3 -alkyl, phenyl- C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -perfluoroalkyl, chloro, C_1-C_6 -alkylthio, C_1-C_6 -alkoxy, nitro, cyano and cyano- C_1-C_3 -alkyl; or wherein $CR^b R^c$ forms a 3-6 membered cycloalkyl ring;
- wherein R^1 is selected from carboxyl, aminocarbonyl, C_1-C_6 -alkylsulfonylaminocarbonyl and C_1-C_6 -alkoxycarbonyl;
- 10 wherein R^2 is selected from hydrido, phenyl, thienyl, C_1-C_6 -alkyl and C_2-C_6 -alkenyl;
- wherein R^3 is selected from C_1-C_3 -perfluoroalkyl, chloro, C_1-C_6 -alkylthio, C_1-C_6 -alkoxy, nitro, cyano and cyano- C_1-C_3 -alkyl;
- wherein R^4 is one or more radicals independently selected from
- 15 hydrido, halo, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkynyl, halo- C_2-C_6 -alkynyl, aryl- C_1-C_3 -alkyl, aryl- C_2-C_6 -alkynyl, aryl- C_2-C_6 -alkenyl, C_1-C_6 -alkoxy, methylenedioxy, C_1-C_6 -alkylthio, C_1-C_6 -alkylsulfinyl, aryloxy, arylthio, arylsulfinyl, heteroaryloxy, C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl, aryl- C_1-C_6 -alkyloxy, heteroaryl- C_1-C_6 -alkyloxy, aryl- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl,
- 20 C_1-C_6 -haloalkyl, C_1-C_6 -haloalkoxy, C_1-C_6 -haloalkylthio, C_1-C_6 -haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 -haloalkylsulfonyl, C_1-C_3 -(haloalkyl- C_1-C_3 -hydroxyalkyl, C_1-C_6 -hydroxyalkyl, hydroxyimino- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkylamino, arylamino, aryl- C_1-C_6 -alkylamino, heteroarylamino, heteroaryl- C_1-C_6 -alkylamino, nitro, cyano, amino, aminosulfonyl, C_1-C_6 -alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aryl- C_1-C_6 -alkylaminosulfonyl, heteroaryl- C_1-C_6 -alkylaminosulfonyl,
- 25 heterocyclisulfonyl, C_1-C_6 -alkylsulfonyl, aryl- C_1-C_6 -alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aryl- C_1-C_6 -alkylcarbonyl, heteroaryl- C_1-C_6 -alkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, C_1-C_1 -alkoxycarbonyl, formyl, C_1-C_6 -haloalkylcarbonyl and C_1-C_6 -alkylcarbonyl; and
- wherein the A ring atoms A^1 , A^2 , A^3 and A^4 are independently

WO 03/015799

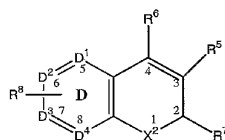
PCT/US02/25673

selected from carbon and nitrogen with the proviso that at least two of A¹, A², A³ and A⁴ are carbon;

or wherein R⁴ together with ring A forms a radical selected from naphthyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoliziny, quinoxaliny and dibenzofuryl;

5 or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The method according to claim 11, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is selected from the group consisting of substituted benzothiopyrans, dihydroquinolines, or dihydronaphthalenes having the general formula:



10

wherein X² is selected from O, S, CR^cR^b and NR^a;

wherein R^a is selected from hydrido, C₁-C₃-alkyl, (optionally substituted phenyl)-C₁-C₃-alkyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, benzylsulfonyl, acyl and carboxy-C₁-C₆-alkyl;

15

wherein each of R^b and R^c is independently selected from hydrido, C₁-C₃-alkyl, phenyl-C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-perfluoroalkyl, chloro, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkoxy, nitro, cyano and cyano-C₁-C₃-alkyl;

or wherein CR^cR^b form a cyclopropyl ring;

20

wherein R^b is selected from carboxyl, aminocarbonyl, C₁-C₆-alkylsulfonylaminocarbonyl and C₁-C₃-alkoxycarbonyl;

wherein R^c is selected from hydrido, phenyl, thienyl, C₂-C₆-alkynyl and C₂-C₆-alkenyl;

wherein R⁷ is selected from C₁-C₃-perfluoroalkyl, chloro, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₃-alkoxy, nitro, cyano and cyano-C₁-C₃-alkyl;

25

wherein R⁸ is one or more radicals independently selected from

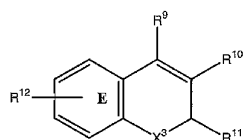
WO 03/015799

PCT/US02/25673

- hydrido, halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, halo-C₂-C₆-alkynyl, aryl-C₁-C₃-alkyl, aryl-C₂-C₆-alkynyl, aryl-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoxy, methylenedioxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulfinyl, —O(CF₂)₂—, aryloxy, arylthio, arylsulfinyl, heteroaryloxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, aryl-C₁-C₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁-C₆-alkyloxy, aryl-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-haloalkoxy, C₁-C₆-haloalkylthio, C₁-C₆-haloalkylsulfinyl, C₁-C₆-haloalkylsulfonyl, C₁-C₃-(haloalkyl-C₁-C₃-hydroxyalkyl), C₁-C₆-hydroxyalkyl, hydroxyimino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino, arylamino, aryl-C₁-C₆-alkylamino, heteroarylamino, heteroaryl-C₁-C₆-alkylamino, nitro, cyano, amino, aminosulfonyl, C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aryl-C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, heteroaryl-C₁-C₆-alkylaminosulfonyl, heterocyclylsulfonyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, aryl-C₁-C₆-alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aryl-C₁-C₆-alkylcarbonyl, heteroaryl-C₁-C₆-alkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, formyl, C₁-C₆-haloalkylcarbonyl and C₁-C₆-alkylcarbonyl; and
- wherein the D ring atoms D¹, D², D³ and D⁴ are independently selected from carbon and nitrogen with the proviso that at least two of D¹, D², D³ and D⁴ are carbon;
- or wherein R⁵ together with ring D forms a radical selected from naphthyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoliziny, quinoxaliny and dibenzofuryl; or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.
14. The method according to claim 11, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is selected from the group consisting of substituted benzothiopyrans, dihydroquinolines, or dihydronaphthalenes having the general formula:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



wherein X^3 is selected from the group consisting of O or S or NR^8 ;

wherein R^8 is alkyl;

wherein R^9 is selected from the group consisting of H and aryl;

5 wherein R^{10} is selected from the group consisting of carboxyl, aminocarbonyl, alkylsulfonylaminocarbonyl and alkoxy carbonyl;

wherein R^{11} is selected from the group consisting of haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl optionally substituted with one or more radicals selected from alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

10 wherein R^{12} is selected from the group consisting of one or more radicals selected from H, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroaryl amino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl, hydroxyarylcarbonyl, nitroaryl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl; or

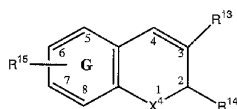
20 wherein R^{12} together with ring E forms a naphthyl radical; or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof;

and including the diastereomers, enantiomers, racemates, tautomers, salts, esters, amides and prodrugs thereof.

15 15. The method according to claim 11, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a compound having the formula:

WO 03/015799

PCT/US02/25673



wherein X^4 is selected from O or S or NR^a ;

wherein R^a is alkyl;

wherein R^{13} is selected from carboxyl, aminocarbonyl,

5 alkylsulfonylaminocarbonyl and alkoxy carbonyl;

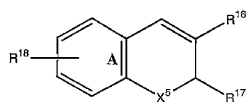
wherein R^{14} is selected from haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl optionally substituted with one or more radicals selected from alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

wherein R^{15} is one or more radicals selected from hydrido, halo, 10 alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroaryl amino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, 15 alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl;

or wherein R^{15} together with ring G forms a naphthyl radical;

or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 16. The method according to claim 11, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a compound having the formula:



wherein:

WO 03/015799

PCT/US02/25673

X^5 is selected from the group consisting of O or S or NR^b ;

R^b is alkyl;

R^{16} is selected from the group consisting of carboxyl, aminocarbonyl, alkylsulfonylamino, carbonyl and alkoxycarbonyl;

5 R^{17} is selected from the group consisting of haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl, wherein haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl, and aryl each is independently optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

10 R^{18} is one or more radicals selected from the group consisting of hydrido, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamine, heteroarylalkylamine, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl;

or wherein R^{18} together with ring A forms a naphthyl radical;

or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 17. The method according to claim 16, wherein:

X^5 is selected from the group consisting of oxygen and sulfur;

R^{16} is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl and lower alkoxycarbonyl;

25 R^{17} is selected from the group consisting of lower haloalkyl, lower cycloalkyl and phenyl; and

R^{18} is one or more radicals selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5-membered heteroarylalkylaminosulfonyl, 6-membered

30 heteroarylalkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, 5-membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl, 6-membered-nitrogen containing

WO 03/015799

PCT/US02/25673

heterocyclosulfonyl, lower alkylsulfonyl, optionally substituted phenyl, lower aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl; or

wherein R^{16} together with ring A forms a naphthyl radical; or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 18. The method according to claim 16, wherein:

R^{16} is carboxyl;

R^{17} is lower haloalkyl; and

R^{18} is one or more radicals selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower
10 alkylamino, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5-membered heteroarylalkylaminosulfonyl, 6-membered heteroarylalkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower alkylsulfonyl, 6-membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl, optionally substituted phenyl, lower aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl;

15 or wherein R^{18} together with ring A forms a naphthyl radical; or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The method according to claim 16, wherein:

R^{16} is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl and lower alkoxycarbonyl;

20 R^{17} is selected from the group consisting of fluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, difluoromethyl, and trifluoromethyl; and

R^{18} is one or more radicals selected from the group consisting of
25 hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, *tert*butyloxy, trifluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-ethylsulfonyl, 2,2-dimethylethylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

N-(2-methylpropyl)aminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, 2,2-dimethylpropylcarbonyl, phenylacetyl and phenyl;

or wherein R² together with ring A forms a naphthyl radical;

or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 20. The method according to claim 16, wherein:

R¹⁶ is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl and lower alkoxy carbonyl;

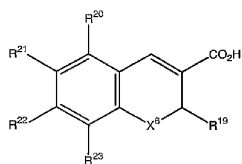
R¹⁷ is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluoroethyl; and

10 R¹⁸ is one or more radicals selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-methylpropylaminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, and phenyl;

or wherein R¹⁸ together with ring A forms a naphthyl radical;

or an isomer or prodrug thereof.

20 21. The method according to claim 11, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a compound having the formula:



wherein:

25 X⁹ is selected from the group consisting of O and S;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- R¹⁹ is lower haloalkyl;
 R²⁰ is selected from the group consisting of hydrido, and halo;
 R²¹ is selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkoxy, lower alkoxy, lower aralkylcarbonyl, lower dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower heteroaralkylaminosulfonyl, 5-membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl, and 6-membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl;
- R²² is selected from the group consisting of hydrido, lower alkyl, halo, lower alkoxy, and aryl; and
 R²³ is selected from the group consisting of the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, and aryl; or an isomer or prodrug thereof.
22. The method according to claim 21, wherein:
 X³ is selected from the group consisting of O and S;
 R¹⁹ is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluoroethyl;
 R²⁰ is selected from the group consisting of hydrido, chloro, and fluoro;
- R²¹ is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, iodo, methyl, tert-butyl, trifluoromethoxy, methoxy, benzylcarbonyl, dimethylaminosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, methylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, phenylethylaminosulfonyl, methylpropylaminosulfonyl, methylsulfonyl, and morpholinosulfonyl;
- R²² is selected from the group consisting of hydrido, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, chloro, methoxy, diethylamino, and phenyl; and
 R²³ is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, tert-butyl, methoxy, and phenyl; or an isomer or prodrug thereof.
23. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises:

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- a1) 8-acetyl-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl-imidazo(1,2-a)pyridine;
- a2) 5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl-3-phenyl-2-(5H)-furanone;
- a3) 5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 5 a4) 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- a5) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide
- 10 a6) 4-(3,5-bis(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- a7) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- a8) 4-(3,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- a9) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 15 a10) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- b1) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(5-chloro-2-thienyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 20 b2) 4-(4-chloro-3,5-diphenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide
- b3) 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- b4) 4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- b5) 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 25 b6) 4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- b7) 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 30 b8) 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- b9) 4-[4-chloro-5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- b10) 4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 5 c1) 4-[3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c2) 4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c3) 4-[3-cyano-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c4) 4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 10 c5) 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c6) 4-[4-chloro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c7) 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 15 c8) 4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- c9) 5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
- c10) 4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
- 20 d1) 6-(4-fluorophenyl)-7-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[3.4]oct-6-ene;
- d2) 5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
- d3) 4-[6-(3-chloro-4-methoxyphenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
- 25 d4) 5-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
- d5) 5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
- d6) 4-[6-(3,4-dichlorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
- 30 d7) 2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- d8) 2-(2-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
- d9) 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-methylthiazole;
- d10) 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
- 5 e1) 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(2-thienyl)thiazole;
- e2) 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-benzylaminothiazole;
- e3) 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(1-propylamino)thiazole;
- 10 e4) 2-[(3,5-dichlorophenoxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonylphenyl)]thiazole;
- e5) 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
- 15 e6) 1-methylsulfonyl-4-[1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzene;
- e7) 4-[4-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylcyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzenesulfonamide;
- e8) 5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonylphenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-diene];
- 20 e9) 4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-yl]benzenesulfonamide;
- e10) 6-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-5-[4-(methylsulfonylphenyl)]pyridine-3-carbonitrile;
- 25 f1) 2-bromo-6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonylphenyl)]pyridine-3-carbonitrile;
- f2) 6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonylphenyl)]-2-phenylpyridine-3-carbonitrile;
- f3) 4-[2-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 30 f4) 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- f5) 4-[2-(2-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- f6) 3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- 5 f7) 2-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- f8) 2-methyl-4-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- f9) 2-methyl-6-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- 10 f10) 4-[2-(6-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- g1) 2-(3,4-difluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- 15 g2) 4-[2-(4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- g3) 2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazole;
- g4) 2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-phenyl-1H-imidazole;
- 20 g5) 2-(4-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazole;
- g6) 2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- 25 g7) 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- g8) 2-(4-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- g9) 4-[2-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 30 g10) 2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- h1) 4-[2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- h2) 2-(3-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- 5 h3) 4-[2-(3-methylphenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- h4) 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- h5) 4-[2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 10 h6) 4-[2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- h7) 4-[2-(4-methoxy-3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- h8) 1-allyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
- 15 h10) 4-[1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzenesulfonamide;
- i1) N-phenyl-[4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
- 20 i2) ethyl [4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetate;
- i3) 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole;
- i4) 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 25 i5) 1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
- i6) 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- 30 i7) 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(2-thiophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- i8) 5-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
- i9) 2-ethoxy-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
- 5 i10) 5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-propynyloxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
- j1) 2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
- j2) 4-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4,5-difluorophenyl]benzenesulfonamide;
- 10 j3) 1-(4-fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]benzene;
- j4) 5-difluoromethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenylisoxazole;
- j5) 4-[3-ethyl-5-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- j6) 4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 15 j7) 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- j8) 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- j9) 1-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- j10) 1-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- 20 k1) 1-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k2) 1-[2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k3) 1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- 25 k4) 1-[2-(4-methylthiophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k5) 1-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- k6) 4-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
- 30 k7) 1-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- k8) 4-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 k9) 4-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 k10) 4-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 5 l1) 1-[2-(4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 l2) 1-[2-(2,3-difluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 l3) 4-[2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 10 l4) 1-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 l5) 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 l6) 4-[2-(2-methylpyridin-5-yl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 15 l7) ethyl 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]-2-benzyl-acetate;
 l8) 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]acetic acid;
 l9) 2-(*tert*-butyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
 20 l10) 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyloxazole;
 m1) 4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
 and
 m2) 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide.
 25 m3) 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 m4) 6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 m5) 8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 30 m6) 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- m7) 6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- m8) 2-trifluoromethyl-3H-naphthopyran-3-carboxylic acid ;
- m9) 7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 m10) 6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n1) 8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n2) 6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 10 n3) 5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n4) 8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n5) 7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n6) 6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 15 n7) 7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n8) 7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- n9) 6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 20 n10) 6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o1) 6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o2) 6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 25 o3) 6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o4) 2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;
- o5) 6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o6) 8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 30 o7) 8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- o8) 6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- o9) 8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 o10) 8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p1) 8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p2) 6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 10 p3) 6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p4) 6-[[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 15 p5) 6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p6) 6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p7) 6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 20 p8) 6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- p9) 6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 25 p10) 6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q1) 8-chloro-6-[[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q2) 6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 30 q3) 6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q4) 8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

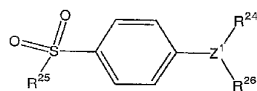
- q5) 6,8-dichloro-(S)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q6) 6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 q7) 6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q8) 6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- q9) 6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 10 q10) 7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- r1) 5,5-dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-4-(4-methylsulphonyl-2(5H)-fluranone);
- r2) 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
- 15 r3) 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- r4) 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- r5) 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 20 r6) 3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- r7) 2-methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- 25 r8) 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- r9) 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- r10) 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- s1) [2-trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
- 30 s2) 4-[2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzenesulfonamide; or

WO 03/015799

PCT/US02/25673

s3) 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl-2-trifluoromethyl)-4-oxazoly]benzenesulfonamide;
or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

24. The method according to claim 1, wherein the
5 cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a compound having the formula:



wherein:

10 Z¹ is selected from the group consisting of partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings;

R²⁴ is selected from the group consisting of heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, wherein R²⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, 15 haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfanyl, halo, alkoxy and alkylthio;

R²⁵ is selected from the group consisting of methyl or amino; and

20 R²⁶ is selected from the group consisting of a radical selected from H, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocycloxy, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclialkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, 25 aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N- arylaminocarbonyl, N-alkyl-N- arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N- arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-aryl amino,

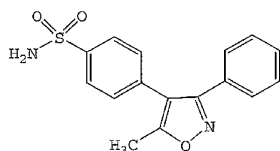
WO 03/015799

PCT/US02/25673

aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-arylaminomethyl, N-alkylaminomethyl, N-alkyl-N-alkylaminomethyl, N-alkyl-N-arylaminomethyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl, arylsulfonyl, N-alkyl-N-arylaminosulfonyl;

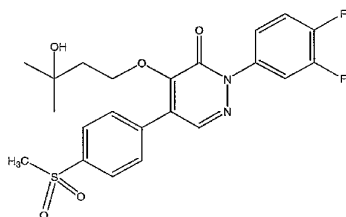
5 or a prodrug thereof.

25. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises valdecoxib, having the following formula:



10 or a prodrug thereof.

26. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a compound having the formula:



15 or a prodrug thereof.

27. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is selected from the group consisting of celecoxib, JTE-522, deracoxib, a chromene, a chroman, parecoxib,

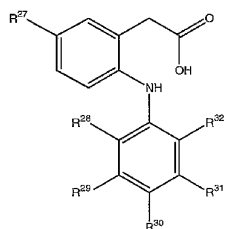
WO 03/015799

PCT/US02/25673

valdecoxib, etoricoxib, rofecoxib, N-(2-cyclohexyloxynitrophenyl)methane sulfonamide, COX189, ABT963, meloxicam, prodrugs of any of them, and mixtures thereof.

28. The method according to claim 27, wherein the
 5 cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises celecoxib or a prodrug thereof.

29. The method according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a phenylacetic acid derivative represented by the general structure:



10

wherein:

R^{27} is methyl, ethyl, or propyl;

R^{28} is chloro or fluoro;

R^{29} is hydrogen, fluoro, or methyl;

- 15 R^{30} is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R^{31} is hydrogen, fluoro, or methyl; and

R^{32} is chloro, fluoro, trifluoromethyl, methyl, or ethyl,

provided that R^{28} , R^{29} , R^{30} and R^{31} are not all fluoro when R^{27} is ethyl and
 20 R^{30} is H;

or a prodrug thereof.

30. The method according to claim 29, wherein:

R^{27} is ethyl;

R^{28} and R^{30} are chloro;

WO 03/015799

PCT/US02/25673

R^{29} and R^{31} are hydrogen; and

R^{32} is methyl;

or a prodrug thereof.

31. The method according to claim 29, wherein:

5 R^{27} is propyl;

R^{28} and R^{30} are chloro;

R^{29} and R^{31} are methyl; and

R^{32} is ethyl;

or a prodrug thereof.

10 32. The method according to claim 29, wherein:

R^{27} is methyl;

R^{28} is fluoro;

R^{32} is chloro; and

R^{29} , R^{30} , and R^{31} are hydrogen;

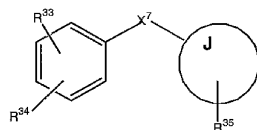
15 or a prodrug thereof.

33. The method according to claim 1, wherein the

cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a diarylmethylidenefuran derivative.

34. The method according to claim 1, wherein the

20 cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprises a compound having the general formula:



wherein:

25 X is O; J is 1-phenyl; R^{33} is 2-NHSO₂CH₃; R^{34} is 4-NO₂; and there is no R^{35} group, (nimesulide), and

WO 03/015799

PCT/US02/25673

X is O; J is 1-oxo-inden-5-yl; R³³ is 2-F; R³⁴ is 4-F; and R³⁵ is 6-NHSO₂CH₃ (flosulide); and

X is O; J is cyclohexyl; R³³ is 2-NHSO₂CH₃; R³⁴ is 5-NO₂; and there is no R³⁵ group, (NS-398); and

5 X is S; J is 1-oxo-inden-5-yl; R³³ is 2-F; R³⁴ is 4-F; and R³⁵ is 6-N-SO₂CH₃ · Na⁺, (L-745337); and

X is S; J is thiophen-2-yl; R³³ is 4-F; there is no R³⁴ group; and R³⁵ is 5-NHSO₂CH₃, (RWJ-63556); and

10 X is O; J is 2-oxo-5(R)-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethyl)furan-(5H)-3-yl; R³³ is 3-F; R³⁴ is 4-F; and R³⁵ is 4-(p-SO₂CH₃)C₆H₄, (L-784512).

35. A method of treating or preventing a cyclooxygenase-2 mediated disorder in a subject, said method comprising treating the subject having or susceptible to said disorder with a therapeutically-effective amount of a combination of chondroitin sulfate and a
15 cyclooxygenase-2 selective inhibitor.

36. The method according to claim 27, wherein the cyclooxygenase-2 mediated disorder is selected from the group consisting of inflammation, arthritis, pain and fever.

20 37. The method according to claim 2, wherein the amount of chondroitin sulfate is within a range of about 5 to about 150 mg/day per kilogram of body weight of the subject.

38. The method according to claim 37, wherein the amount of chondroitin sulfate is within a range of about 10 to about 20 mg/day per
25 kilogram of body weight of the subject.

39. The method according to claim 1, wherein the amount of cyclooxygenase-2 selective inhibitor or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, together with the amount of chondroitin sulfate, constitute an amount effective for the treatment, prevention, or inhibition of the pain,
30 inflammation or inflammation-associated disorder.

40. The method according to claim 39, wherein the amount of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof is within a

WO 03/015799

PCT/US02/25673

range of from about 0.01 to about 100 mg/day per kg of body weight of the subject.

41. The method according to claim 40, wherein the amount of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof is within a range of from about 1 to about 20 mg/day per kg of body weight of the subject.
42. The method according to claim 1, wherein the weight ratio of the amount of chondroitin sulfate to the amount of cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof that is administered to the subject is within a range of from about 0.05:1 to about 15,000:1.
43. The method according to claim 42, wherein the weight ratio of the amount of chondroitin sulfate to the amount of cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof that is administered to the subject is within a range of from about 0.15:1 to about 1000:1.
44. The method according to claim 43, wherein the weight ratio of the amount of chondroitin sulfate to the amount of cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof that is administered to the subject is within a range of from about 0.5:1 to about 20:1.
45. The method according to claim 1, wherein the pain, inflammation or inflammation associated disorder is selected from the group consisting of headache, fever, arthritis, rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis, asthma, bronchitis, menstrual cramps, tendinitis, bursitis, connective tissue injuries or disorders, skin related conditions, psoriasis, eczema, burns, dermatitis, gastrointestinal conditions, inflammatory bowel disease, gastric ulcer, gastric varices, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, cancer, colorectal cancer, herpes simplex infections, HIV, pulmonary edema, kidney stones, minor injuries, wound healing, vaginitis,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

- candidiasis, lumbar spondylarthritis, lumbar spondylarthrosis, vascular diseases, migraine headaches, sinus headaches, tension headaches, dental pain, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, sclerodoma, rheumatic fever, type I diabetes, myasthenia gravis,
- 5 multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, hypersensitivity, swelling occurring after injury, myocardial ischemia, ophthalmic diseases, retinitis, retinopathies, conjunctivitis, uveitis, ocular photophobia, acute injury to the eye tissue, pulmonary inflammation, nervous system disorders, cortical dementias,
- 10 and Alzheimer's disease.
46. The method according to claim 1, wherein the pain, inflammation or inflammation associated disorder is an ophthalmic associated disorder or ophthalmic injury that is selected from the group consisting of retinitis, retinopathies, conjunctivitis, uveitis, ocular
- 15 photophobia and acute injury to the eye tissue.
47. The method according to claim 45, wherein the pain, inflammation or inflammation associated disorder is osteoarthritis.
48. The method according to claim 45, wherein the pain, inflammation or inflammation associated disorder is rheumatoid arthritis.
- 20 49. The method according to claim 1, wherein the subject is an animal.
50. The method according to claim 49, wherein the subject is a human.
51. The method according to claim 1, wherein the treating step
- 25 comprises administering chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor to the subject enterally or parenterally in one or more dose per day.
52. The method according to claim 1, wherein the chondroitin sulfate and the cyclooxygenase-2 selective inhibitor are administered to
- 30 the subject substantially simultaneously.
53. A method for the treatment of a subject that has need of the treatment or prevention of disorders having an inflammatory component,

WO 03/015799

PCT/US02/25673

the method comprising administering to the subject a therapeutically effective dose of chondroitin sulfate and cyclooxygenase-2 selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

54. The method according to claim 1, wherein glucosamine is also present.

55. The method according to claim 54, wherein the glucosamine is present in an amount which, in combination with the amount of chondroitin sulfate and the amount of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor, comprises a therapeutic amount.

56. The method according to claim 55, wherein the glucosamine is selected from the group consisting of glucosamine; glucosamine salts of hydrochloric, sulfuric, phosphoric, or other pharmaceutically acceptable acid; glucosamine-2-sulfate; glucosamine-3-sulfate; glucosamine-6-sulfate; glucosamine-2,3-disulfate; glucosamine-2,6-disulfate; glucosamine-3,6-disulfate; glucosamine-3,4,6-trisulfate; glucosamine pentaacetate; glucosamine-1-phosphate; glucosamine-6-phosphate; N-acetylglucosamine-6-phosphate; N-acetylglucosamine-1-phosphate; N-acetyl-D-glucosamine; uridine diphosphate (UDP)-N-acetylglucosamine; and mixtures thereof.

57. The method according to claim 54, wherein the glucosamine comprises hydrolysis products and other derivatives of chitin, hyaluronic acid, heparin, or keratosulfate which contain glucosamine or a derivative thereof.

58. The method according to claim 54, wherein the amount of glucosamine is within a range of from about 0.1 to about 500 mg/day per kg of body weight of the subject.

59. The method according to claim 58, wherein the amount of glucosamine is within a range of from about 15 to about 25 mg/day per kg of body weight of the subject.

60. A composition for the treatment, prevention, or inhibition or pain, inflammation, or inflammation-associated disorder comprising

WO 03/015799

PCT/US02/25673

chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof.

61. A composition according to claim 60, comprising a combination of chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective selected from the group consisting of celecoxib, rofecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, and etoricoxib.

62. A pharmaceutical composition comprising chondroitin sulfate; a cyclooxygenase-2 specific inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof; and a pharmaceutically-acceptable excipient.

63. The pharmaceutical composition according to claim 62, wherein the chondroitin sulfate and the cyclooxygenase-2 selective inhibitor comprise a combination of chondroitin sulfate and a cyclooxygenase-2 selective inhibitor that is selected from the group consisting of celecoxib, rofecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, and etoricoxib.

64. A kit that is suitable for use in the treatment, prevention or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder, the kit comprises a first dosage form comprising chondroitin sulfate and a second dosage form comprising a cyclooxygenase-2 selective inhibitor or prodrug thereof, in quantities which comprise a therapeutically effective amount of the compounds for the treatment, prevention, or inhibition of pain, inflammation or inflammation-associated disorder.

65. The kit according to claim 64, comprising a third dosage form comprising glucosamine.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/25673
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/737 A61K31/42 A61K31/50 A61K31/501 A61K31/415 A61P29/00 //(A61K31/737, 31:42), (A61K31/737, 31:50), (A61K31/737, 31:501), (A61K31/737, 31:415) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 2002/086070 A1 (KUHRIS ERIC HAUSER) 4 July 2002 (2002-07-04) claims 1-18	1-65
X	WO 01 41783 A (LEVIN BRUCE) 14 June 2001 (2001-06-14) page 7, line 6-9; claims 1-4	1-65
X	MANEK N J: "Medical management of osteoarthritis." MAYO CLINIC PROCEEDINGS. UNITED STATES MAY 2001, vol. 76, no. 5, May 2001 (2001-05), pages 533-539, XP001118194 ISSN: 0025-6196 page 536, right-hand column, line 10-29 page 537, left-hand column, line 26 -right-hand column, line 12 -/-	1-65
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 October 2002		04/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5910 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fac. (+31-70) 340-3010		Authorized officer Herrera, S

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/25673

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MILLER C A: "Newer and safer options for osteoarthritis." GERIATRIC NURSING (NEW YORK, N.Y.) UNITED STATES 2001 MAY-JUN, vol. 22, no. 3, May 2001 (2001-05), pages 165-166, XP001107069 ISSN: 0197-4572 the whole document	1-65

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

International application No.
PCT/US 02/25673

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

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to parts of the international Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.: —
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

Remark on Protest:

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

International Application No. PCT/US 02 25673

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-59 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery

Continuation of Box I.2

The subject-matter of present claims 1-9, 35-56, 60, 62 and 64-65 is defined by means of the functional feature "COX-2 selective inhibitor" and similar wordings. Because of the character of the functional feature, it cannot be guaranteed that the performed search is complete. It cannot be excluded that compounds fulfilling the requirements of the functional feature have not been identified as doing so in the prior art. If such compounds have not been identified in the application either, they have not been covered by the search.

The search has been carried out, based on the functional feature as such as well as the explicit examples given in the claims and the examples.

Present claims 10-24 and 29 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds mentioned explicitly in the claims as well as in the examples.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/US 02/25673	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 2002086070	A1	04-07-2002	NONE		
WO 0141783	A	14-06-2001	AU 1953701 A	18-06-2001	
			WO 0141783 A1	14-06-2001	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/14	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 7/06	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 7/10	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/00	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/04	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/22	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 33/02	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 41/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 41/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 プラスキ, スティーヴン・ピー

アメリカ合衆国ニュージャージー州08876, ブランチバーグ, ソローブレッド・ドライブ 4

(72)発明者 クンデル, スーザン

スイス国シーエイチー4052, ベイセル, セント・アルバン・アンレージ 25

Fターム(参考) 4C084 AA17 MA02 NA14 ZA011 ZA071 ZA081 ZA151 ZA161 ZA361 ZA551

ZA591 ZA661 ZA671 ZA681 ZA811 ZA891 ZA941 ZA961 ZB111 ZB151

ZB261 ZB331 ZC061 ZC201 ZC202 ZC311 ZC351 ZC411 ZC412 ZC551

ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 BC36 BC41 BC67 EA26 GA07 MA02 MA04 NA14

ZA01 ZA07 ZA08 ZA15 ZA16 ZA36 ZA55 ZA59 ZA66 ZA67

ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZC06

ZC20 ZC31 ZC35 ZC41 ZC55 ZC75