



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 33 338 T2 2006.03.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 880 362 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 33 338.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/01422

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 905 663.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 97/029775

(86) PCT-Anmeldetag: 11.02.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 21.08.1997

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.12.1998

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 25.05.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16.03.2006

(51) Int Cl.⁸: A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

600580 13.02.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

G.D. Searle & Co., Chicago, Ill., US

(72) Erfinder:

GREGORY, A., Susan, St. Louis, US; ISAKSON, C.,
Peter, Clarkson Valley, US; ANDERSON, Gary,
Maryland Heights, US

(74) Vertreter:

Fechner, J., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 53773
Hennef

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN, ENTHALTEND EINEN CYCLOOXYGENASE-2-INHIBITOR UND EINEN LEUKOTRIEN-B4-REZEPTOR-ANTAGONISTEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der klinischen Immunologie und betrifft Zusammensetzungen mit immunitätshemmenden Eigenschaften. Von besonderem Interesse ist ihre Verwendung bei einer Methode der Verringerung einer akuten oder chronischen Empfängerabstoßung transplantiert Zellen oder Organe sowie zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten, Überempfindlichkeitsreaktionen der akuten oder verzögerten Art, allergischen Störungen, Granulomen, Meningitis und septischem Schock durch Verabreichung eines Cyclooxygenase-2-Inhibitors und eines Leukotriens-B₄(LTB₄)-Rezeptor-Antagonisten.

Hintergrund des Erfindung

[0002] Eine erfolgreiche Organtransplantation erfordert eine wirksame physiologische und pharmakologische Intervention des Immunsystems eines Organempfängers. Die immunologischen Mechanismen sind innerhalb der menschlichen Spezies universell, aber Unterschiede in der Gewebeverträglichkeit zwischen Organspender und -empfänger können zur Abstoßung von Spendergewebe durch Reizung des Immunsystems des Empfängers führen, vielleicht mit der Ausnahme bei einer Spender-Empfänger-Paarung der eineiigen Art. Ein Weg zum Eingriff in die Immunreaktion bei einem Organtransplantatempfänger, insbesondere einem Empfänger, der Ziel für ein Allograft ist, erfolgt durch die Anwendung immunitätshemmender Medikamente. Diese Medikamente dienen zur Verlängerung der Überlebenszeit transplantiert Zellen in Empfängern in Fällen, die z. B. Transplantate der Niere, Leber, des Herzens, der Lunge, des Knochenmarks und der Bauchspeicheldrüse umfassen.

[0003] Es gibt mehrere Arten immunitätshemmender Arzneimittel, die für den Einsatz zur Verringerung der Organabstoßung bei der Transplantation verfügbar sind. Diese Arzneimittel fallen in drei Hauptklassen, nämlich:
antiproliferative Mittel, entzündungshemmend wirkende Verbindungen und Inhibitoren der Lymphzellenaktivierung.

[0004] Beispiele der Klasse der cytotoxischen oder antiproliferativen Mittel sind Azathioprin, Cyclophosphamid und Methotrexat. Die Verbindung Azathioprin wirkt durch Unterbrechung der DNA-Synthese durch Hemmung des Purin-Stoffwechsels. Die Verbindung Cyclophosphamid ist ein Alkylierungsmittel, das Enzymwirkungen und Zellvermehrung stört und durch Bindung an Zell-PNA, -RNA und -Proteine die DNA-Synthese unterbricht. Die Verbindung Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der die Nukleotid- und Proteinsynthese stört. Medikamente der antiproliferativen Klasse können bei Patienten mit chronischen Entzündungskrankheiten und bei Organtransplantatempfängern durch Begrenzung der Zellvermehrung wirksame Immunosuppressiva sein. Diese Medikamente, die die Mitose und Zellteilung unterbinden, haben schwere cytotoxische Nebenwirkungen auf normale Zellpopulationen mit hoher Umsatzrate, wie Knochenmarkzellen und Zellen der Auskleidung des Magen-Darmkanals (GI). Demgemäß haben diese Arzneimittel oft schwere Nebenwirkungen, insbesondere Lymphverminderung, Neutropenie, Knochenmarkdepression, hämorrhagische Cystitis, Leberschäden, erhöhtes Auftreten von Malignität, Haarverlust, Magen-Darm-Traktstörungen und Unfruchtbarkeit.

[0005] Eine zweite Klasse immunitätsunterdrückender Medikamente zur Verwendung bei der Transplantation besteht aus Verbindungen mit entzündungshemmender Wirkung. Vertreter dieser Arzneimittelklasse sind im Allgemeinen als Nebennierenrindensterioide bekannt und haben den Vorteil, dass sie keine gesamtsystemischen cytotoxischen Wirkungen ausüben. Diese Verbindungen wirken gewöhnlich dadurch, dass sie entzündliche Reaktionen verhindern oder hemmen oder die Cytokinproduktion verringern oder die Chemotaxis verringern oder die Aktivierung von Neutrophilen, Makrophagen oder Lymphocyten oder eine Effektorfunktion verringern. Typische Beispiele von Nebennierenrindensteroiden sind Prednison und Prednisolon, die den Kohlehydrat- und Proteinstoffwechsel sowie die Immunfunktionen beeinflussen. Verbindungen dieser Klasse werden manchmal in Kombination mit cytotoxischen Mitteln, wie etwa Verbindungen der antiproliferativen Klasse eingesetzt, weil die Kortikosteroide bedeutend weniger toxisch sind. Die Nebennierenrindensterioide haben aber einen Mangel an Wirkungsspezifität und können einen breiten Bereich von Stoffwechsel-, Entzündungshemmungs- und Immunwirkungen ausüben. Typische Nebenwirkungen dieser Klasse sind vermehrte Infektionen des Organempfängers und Störung bei der Wundheilung sowie Störung des hämodynamischen Gleichgewichts, des Kohlehydrat- und Knochenstoffwechsels und der Mineralregulierung.

[0006] Eine dritte Klasse immunitätshemmender Arzneimittel für den Einsatz bei der Organtransplantation ist durch Verbindungen gegeben, die immunmodulierend sind und im Allgemeinen die Aktivierung von Leukocy-

ten verhindern oder hemmen. Diese Verbindungen wirken gewöhnlich dadurch, dass sie aktivierte T-Zellen-Effektorfunktionen oder Proliferation blockieren oder die Cytokinproduktion hemmen oder die Aktivierung, Differenzierung oder Effektorfunktionen der Wirkungen von Blutplättchen, Granulocyten, B-Zellen oder Makrophagen verhindern oder hemmen. Die Verbindungsreihe der Cyclosporine ist das führende Beispiel der Medikamente dieser Klasse. Diese Verbindungen sind Polypeptid-Pilzstoffwechselprodukte, die sich bei der Unterdrückung von Helfer-T-Zellen als sehr wirksam erwiesen haben, um so zelluläre und humorale Antworten auf neu auftretende Antigene zu reduzieren. Cyclosporine verändern die Makrophagen- und Lymphocytenaktivität durch Reduzierung der Cytokinproduktion oder -sekretion und insbesondere durch Beeinträchtigung der Aktivierung antigenspezifischer CD4-Zellen, durch Verhinderung der IL-2-Sekretion und Sekretion vieler T-Zellprodukte sowie durch Störung der Expression von Rezeptoren für diese Lymphokine auf verschiedenen Zellarten. Cyclosporin A insbesondere wurde in ausgedehntem Maße als immunsuppressives Mittel bei der Organtransplantation benutzt. Andere mikrobielle Stoffwechselprodukte umfassen Cyclosporine, wie Cyclosporin B und Cyclosporin G, und ein anderes mikrobielles Produkt, das als FK-506 bekannt ist. Cyclosporin A unterdrückt humorale Immunität sowie durch Zellen vermittelte Reaktionen. Cyclosporin A ist angezeigt bei Organabstoßung bei Nieren-, Leber-, Herz-, Bauchspeicheldrüsen-, Knochenmark- und Herz-Lunge-Transplantaten. Cyclosporin A ist auch nützlich bei der Behandlung von Autoimmun- und Entzündungskrankheiten, einschließlich Rheumatoide Arthritis, Crohnscher Krankheit, Gravesscher Krankheit, schwerer Schuppenflechte, aplastischer Anämie, Multipler Sklerose, Alopecia areata, Penphigus und Penphigoid, Dermatomyositis, Polymyositis, Behcetscher Krankheit, Uveitis, Lungensarcocidose, biliärer Leberzirrhose, Myasthenia gravis und atopischer Dermatitis.

[0007] Cyclosporine besitzen mehrere signifikante Nachteile. Während Cyclosporine bedeutende Vorteile bei der Organtransplantation ergeben haben, sind sie unspezifische Immunosuppressiva. Wünschenswerte Immunreaktionen können gegen Fremdantigene herabgesetzt werden. Tolerierte Dosierungen schaffen keine vollständige Unterdrückung der Abstoßungsreaktion. So werden immunologische Reaktionen auf transplantiertes Gewebe nicht vollständig verhindert, was eine Begleitbehandlung mit Prednison, Methylprednisolon und/oder anderen Immunosuppressionsmitteln einschließlich monoklonaler Antikörper, wie Anti-CD3 oder Anti-CD5/CD7 erfordert. Cyclosporine können bei vielen Organempfängern schwere Nebenwirkungen hervorrufen und zeigen wirtsveränderliche Wirkungen auf die Leber, Niere, das ZNS und den Magen-Darm-Trakt. Signifikant unter den nachteiligen Nebenwirkungen sind Schäden an Niere und Leber, Hyperplasie des Zahnmuskelgewebes, hartnäckiger Bluthochdruck und erhöhte Häufigkeit von Infektionen und Bösartigkeit.

[0008] Daher verbleibt ein Bedarf an wirksamen und selektiven immunitätshemmenden Arzneimitteln bei der Organtransplantation, insbesondere für Transplantationen zwischen Spender-Empfänger-Paaren, die weniger als vollkommen zusammenpassen.

[0009] Prostaglandine und Leukotriene sind Lipid-Mediatoren, die in verschiedenen entzündlichen Krankheitszuständen erzeugt werden. Beide sind Produkte des Stoffwechsels der Arachidonsäure. Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) sind die Enzyme, die die Umsetzung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen katalysieren. 5-Lipoxygenase (5-LO) katalysiert die Umsetzung von Arachidonsäure zu Leukotrienen. Produkte bei der Wege wurden im Zusammenhang mit der Transplantatabstoßung in Menschen und Tiermodellen beschrieben. Eine Überschussproduktion dieser Mittlersubstanzen kann bei der Beschleunigung des Verlustes der Transplantatfunktion, insbesondere bei der Niere, eine Rolle spielen. Es wurde jedoch wenig Forschung darauf gerichtet, direkte Wirkungen von Eicosanoiden auf Gewebeabstoßung zu bestimmen.

[0010] Es wurden Verbindungen beschrieben, die Cyclooxygenase-2 selektiv hemmen. US-Patent 5,380,738 beschreibt Oxazole, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. US-Patent 5,344,991 beschreibt Cyclopentene, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. US-Patent 5,393,790 beschreibt Spiro-Verbindungen, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. WO 94/15932 beschreibt Thiopen- und Furanderivate, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. WO 94/27980 beschreibt Oxazole, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. WO 95/00501 beschreibt Verbindungen, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. WO 94/13635 beschreibt Verbindungen, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. WO 94/20480 beschreibt Verbindungen, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. WO 94/26731 beschreibt Verbindungen, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. WO 95/15316 beschreibt Pyrazolylsulfonamid-Derivate, die selektiv Cyclooxygenase-2 hemmen. WO 96/41645, das aufgrund von Artikel 54 (3) EPÜ Stand der Technik ist, beschreibt eine Kombination aus einem Cyclooxygenase-2-Inhibitor und einem Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten.

[0011] Verbindungen, die Leukotrien-B₄-Rezeptoren beeinflussen, wurden beschrieben. US-Patent Nr. 5,384,318 beschreibt substituierte Sulfonamide zur Behandlung von Asthma. US-Patent Nr. 5,246,965 beschreibt Arylether als Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten.

[0012] Kombinierte Therapien der NSAIDs und anderer Reagenzien sind in der Technik bekannt. Über Kombinationsanalgetika wurde berichtet (W. Beaver, Am. J. Med., 77, 38 (1984)), obgleich diese Kombinationen nachteilige Wirkungen nicht wesentlich reduzieren. Die Kombination von NSAIDs und Steroiden wurde beschrieben. Über eine Kombination aus Indomethacin, Steroid und Lipopolysaccharid zur Behandlung einer spinalen Verletzung wurde berichtet (L. Guth et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 12308 (1994)). G. Hughes et al. beschreiben Kombinationen von Kortikosteroiden mit NSAIDs zur Behandlung von Sonnenbrand (Dermatology, 184, 54 (1992)). C. Stewart et al. (Clin. Pharmacol. Ther., 47, 540 (1990)) beschreiben die Kombination aus Naproxen und Methotrexat als sicher, wenngleich gleichzeitige Verabreichungen von Methotrexat mit anderen NSAIDs nach Bericht toxisch und manchmal tödlich sind. Eine Kombination eines dualen 5-Lipoxygenase/Cyclooxygenase-Inhibitors mit einem Glukokortikoid ist für die Behandlung von Hautkrankheiten beschrieben (K. Trampisch, Inflammation, 17, 531 (1993)). Kombinationen von NSAIDs und Steroiden sollten bei der Behandlung von Skleritis nur eingesetzt werden, wenn die Patienten nicht auf irgendeine andere Behandlung ansprechen (S. Lightman und P. Watson, Am. J. Ophthalmol., 108, 95 (1989)). Kombinationen aus Cyclooxygenase-Hemmstoffen, Lipoxygenase-Hemmstoffen, Collagenase-Hemmstoffen und cytotoxischen Mitteln wurden bei der Behandlung nicht-kleinzelliger Lungenkrebs eingesetzt (B. Teicher et al., Cancer. Chemother. Pharmacol., 33, 515 (1994)). Kombinationen von Naproxen mit anderen NSAIDs wurden bei der Behandlung von Arthritis beschrieben. R. Willikens und E. Segre (Arthritis Rheum., 19, 677 (1976)) beschreiben die Kombination von Aspirin und Naproxen als wirksamer als Aspirin alleine zur Behandlung der Rheumatoidarthritis. Naproxen und Acetaminophen wurden zusammen beschrieben für die Schmerzbehandlung in Verbindung mit Arthritis (P. Seideman et al., Acta Orthop. Scand., 64, 285 (1993)). Jedoch bieten Kombinationen von Naproxen mit Indomethacin oder Ibuprofen keinen Vorteil bei der Behandlung von Arthritis (M. Seifert und C. Engler, Curr. Med. Res. Opin., 7, 38 (1980)).

[0013] Tenidap wurde als hemmend für Cyclooxygenase und Cytokin-modifizierend beschrieben. [F. Breedveld, Scand. J. Rheumatol., 23 (Supp. 100), 31 (1994)]. Die Patentveröffentlichung WO 94/02448, die am 3. Februar 1994 veröffentlicht wurde, beschreibt Hydroxamsäurederivate als duale 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-Hemmstoffe mit immunitätshemmender Nützlichkeit. US-Patent Nr. 4,595,699 von Terada et al. beschreibt, dass Phenylalkansäurederivate analgetische, entzündungshemmende und immunregulierende Aktivität haben. R. Bartlett et al. beschreiben Thiazolo(3,2-b)(1,2,4)triazin-7-one als entzündungshemmende Mittel mit immunmodulierenden Eigenschaften [Drugs Exptl. Clin. Res., 15, 521 (1989)]. J. Shaw und R. Greatorex [Adv. Prostaglandin, Thromboxane, Leukotriene Res., 13, 219 (1985)] geben an, dass ein Cyclooxygenase-Hemmstoff die Überlebensperiode verringerte, während Aspirin und Natriumsalicylat die Transplantatüberlebensdauer verlängern. V. Fimiani et al. beschreiben einige NSAIDs, die Aktivität in der Behandlung von Autoimmunkrankheiten haben können [EOS-Revista di Immunologia and Immunofarmacologia, 13, 58 (1993)]. A. Badger et al. beschreiben eine Indomethacin-Verstärkung der Suppressorzellenpopulation [Immunopharm., 4, 149 (1982)]. J. Shelby et al. [Transplantation Proc., 19, 1435 (1987)] geben an, dass Indomethacin eine transfusionsinduzierte Transplantatverlängerung umkehren. D. Latter et al. geben an, dass Indomethacin als Immunmodulator nach Verbrennungen wirksam war [J. Surg. Res., 43, 246 (1987)]. J. Tarayre et al. geben an, dass Indomethacin eine Wirkung bei ihren verzögerten Hypersensitivitätsmodellen hat [Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40, 1125 (1990)]. D. Braun et al. geben an, dass ein Prostaglandin-Synthetase-Hemmstoff zur Verhinderung einer Chemotherapieinduzierten Abnahme der Immunreaktivität beitragen kann [Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 4, 21 Meeting, 223 (1985)]. Die Verabreichung von Tepoxalin (dualer 5-LO- und COX-Inhibitor) und Cyclosporin wurde bei der Unterdrückung der Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion beschrieben, obgleich die Wirkung von Tepoxalin anscheinend nicht in Beziehung zu der Hemmung des Arachidonsäure-Stoffwechsels steht. [Fung-Leung et al., Transplantation, 60, 362 (1995)].

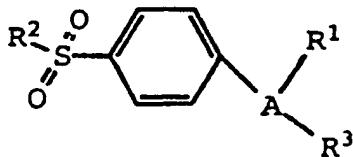
[0014] Es gibt keine Berichte, dass Kombinationen eines Cyclooxygenase-2-selektiven Inhibitors und eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten eine signifikante Verlängerung der Transplantatüberlebensdauer ergeben.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0015] Eine Verringerung der Empfängerabstoßung eines transplantierten Organs oder eine Behandlung einer Autoimmun- oder Entzündungskrankheit oder einer Überempfindlichkeitsreaktion des akuten oder verzögerten Typs, einer allergischen Reaktion oder asthmatischen Störung oder eine Behandlung der Dermatitis, Arthritis, Meningitis, von Granulomen, Vaskulitis, von septischem Schock oder Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion kann erreicht werden durch eine Methode zur Verhinderung oder Unterdrückung von Immunreaktionen in einem Empfänger oder Behandlungspatienten, die die Behandlung des Patienten mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer immunitätshemmenden Kombination eines Cyclooxygenase-2-Hemmstoffs und eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten umfasst.

[0016] Daher beschreibt die Erfindung die Anwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten und eines Cyclooxygenase-2-Hemmstoffs, der ausgewählt ist unter Dupont Dup 697, Taisho NS-398, Meloxicam, Flosulide und Verbindungen der Formel I

I



worin A ein 5- oder 6-gliedriger Ringsubstituent ist, der unter partiell ungesättigten oder ungesättigten heterocyclischen und carbocyclischen Ringen ausgewählt ist;

worin R¹ wenigstens ein unter Heterocyclo, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl ausgewählter Substituent ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, Hydroxyalkyl, Haloalkoxy, Amino, Alkylamino, Arylamino, Nitro, Alkoxyalkyl, Alkylsulfinyl, Halo, Alkoxy, und Alkylthio;

worin R² unter Alkyl und Amino ausgewählt ist; und

worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Halo, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Oxo, Cyano, Carboxyl, Cyanoalkyl, Heterocycloxy, Alkyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Cycloalkyl, Aryl, Haloalkyl, Heterocyclo, Cycloalkenyl, Aralkyl, Heterocycloalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy carbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Aralkenyl, Alkoxyalkyl, Arylthioalkyl, Aryloxyalkyl, Aralkylthioalkyl, Aralkoxyalkyl, Alkoxyaralkoxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylaminocarbonyl, N-Arylaminocarbonyl, N-Alkyl-N-arylamino carbonyl, Alkylaminocarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkylamino, N-Aryl amino, N-Aralkylamino, N-Alkyl-N-aralkylamino, N-Alkyl-N-arylamino, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, N-Aryl aminoalkyl, N-Aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-arylaminoalkyl, Aryloxy, Aralkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, N-Arylaminosulfonyl, Arylsulfonyl, N-Alkyl-N-arylamino sulfonyl; oder ihr pharmazeutisch zulässiges Salz zur Herstellung eines Medikaments zur Unterdrückung einer akuten oder verzögerten Immunüberempfindlichkeitsreaktion in einem Patienten.

[0017] Die Erfindung wäre auch brauchbar für Organtransplantationsverfahren und verschiedene Krankheitszustände, ist aber nicht hierauf beschränkt. Kombinationen der Erfindung wären zum Beispiel nützlich zur Behandlung eines Empfängers des Transplantats eines transplantierten Organs, um die Empfängerabstoßung des Transplantats zu verringern oder eine Spenderleukocytenreaktion gegen die Empfängerergewebe zu reduzieren. Diese Kombinationen wären insbesondere nützlich für Transplantate von Knochenmark, Nieren-, Leber-, Herz-, Herz-Lungen- und Bauchspeicheldrüsenorganen. Kombinationen der Erfindung wären auch nützlich bei der Unterdrückung der Immunreaktion in einem menschlichen oder tierischen Patienten, der für eine Autoimmunerkrankung oder einen Zustand mit zugrunde liegenden Autoimmunreaktivitäten oder -reaktionen anfällig oder davon befallen ist. Beispiele für solche behandelbaren Erkrankungen sind Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung, systemischer Lupus erythematoses, Multiple Sklerose, Autoimmunthyroiditis, Gravessche Krankheit, autoimmune hämolytische Anämie, aplastische Anämie, autoimmune thrombocytophenische Purpura, gemischte Bindegewebserkrankung, idiopathische Addisonsche Krankheit, Sjogrensches Syndrom, von Insulin abhängige Diabetes mellitus, Rheumatoïdarthritis, Osteoarthritis, Haut- und Schleimhautepithelerkrankungen, wie Psoriasis (in allen ihren Formen), Lichen, chronisches Ekzem und Pityriasis, Glomerulonephritis, entzündliche Darmkrankheit, Crohnsche Krankheit, Alopecia areata, Pemphigus und Pemphigoid, Dermatomyositis, Polymyositis, Behcetsche Krankheit, Uveitis, Lungensarcocidiose, biliäre Zirrhose und atopische Dermatitis. Kombinationen der Erfindung wären auch nützlich bei der Unterdrückung der Immunreaktion in einem menschlichen oder tierischen Patienten, der für eine Allergie (eine andere als allergische Rhinitis oder Asthma), wie Urticaria, oder für Atemweg-Überempfindlichkeit anfällig oder hiervon befallen ist. Die Erfindung wäre auch nützlich zur Unterdrückung der Immunreaktion in einem menschlichen oder tierischen Patienten, der einem septischen Schock ausgesetzt ist oder für ihn empfänglich ist. Kombinationen der Erfindung wären auch nützlich bei der Verhinderung oder Unterdrückung akuter oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen oder von Zuständen, die aus Überempfindlichkeitsreaktionen resultieren oder mit diesen verbunden sind, wie Kontaktdermatitis, hämolytischen Anämien, durch Antikörper induzierter Thrombocytopenie, Good-pastureschem Syndrom, Überempfindlichkeitspneumonitis, Glomerulonephritis, Granulomen, Encephalomyelitis und Meningitis. Die Erfindung wäre auch brauchbar bei der Behandlung von Krebs, einschließlich Leukämie, Lymphom und festen Tumoren einschließlich Bauchspeicheldrüsen-, Brust-, Darm-, Lungen-, Epithel- und Melanotumoren.

[0018] Außer der Nützlichkeit zur menschlichen Behandlung sind diese Verbindungen auch brauchbar für die Veterinärbehandlung von Säugetieren, einschließlich Haustieren und landwirtschaftlichen Nutztieren, wie etwa, aber nicht beschränkt auf Pferde, Hunde, Katzen, Kühe, Schafe und Schweine.

[0019] Zusammensetzungen der Erfindung wären auch nützlich bei der Behandlung von Organen vor der Transplantation. Beispielsweise könnte ein von einem Spender entferntes Organ in einem Bad aufbewahrt oder transportiert werden, das eine immunitätshemmende Zusammensetzung der Erfindung enthält. Die immunitätshemmende Zusammensetzung hätte die Wirkung, die Reaktivität der Spenderleukocyten zu hemmen.

[0020] Zusammensetzungen der Erfindung wären auch einsetzbar bei einer Verbundtherapie, bei der man sie typischerweise zusammen mit einem zusätzlichen immunosuppressiven Mittel verabreicht, wie einer Cyclosporinverbindung oder Fujisawa FK-506-Verbindung (Makrolid-Lacton) oder Rapamycin oder einem Glukokortikoid oder einem antiproliferativen Mittel oder einem monoklonalen Antikörper, wie einem Anti-CD3-(Anti-T-Zellen-Rezeptor-Antikörper) oder Anti-CD5/CD7- oder Anti-CD4-Mittel oder einem Anti-IL-2-Rezeptor-Mittel (Anti-Cytokin-Rezeptor-Antikörper) oder einem Anti-IL-2 (Anti-Cytokin-Antikörper) oder Nippon NKT-01 (15-Deoxyspergualin) oder Syntex RS-61443.

[0021] Die Bezeichnung „Cyclooxygenase-2-Hemmstoff“ umfasst Verbindungen, die Cyclooxygenase-2 gegenüber Cyclooxygenase-1 selektiv hemmen. Vorzugsweise haben die Verbindungen ein Cyclooxygenase-2-IC₅₀ von weniger als etwa 0,5 µM und auch ein Selektivitätsverhältnis von Cylooxygenase-2-Hemmung gegenüber Cyclooxygenase-1-Hemmung von wenigstens 50 und bevorzugter von wenigstens 100. Noch bevorzugter haben die Verbindungen ein Cyclooxygenase-1-IC₅₀ von mehr als etwa 1 µM und insbesondere von mehr als 20 µM. Diese bevorzugte Selektivität kann eine Fähigkeit anzeigen, das Auftreten von gewöhnlichen NSAID-induzierten Nebenwirkungen zu verringern.

[0022] Die Bezeichnung „Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist“ umfasst Verbindungen, die einen Leukotrien-B₄-Rezeptor mit einem IC₅₀ von weniger als etwa 10 µM selektiv antagonieren. Die Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten haben bevorzugter ein IC₅₀ von weniger als etwa 1 µM.

[0023] Die Bezeichnung „Kombinationstherapie“ (oder „Kotherapie“) bei der Definition der Anwendung eines Cyclooxygenase-2-Hemmstoffmittels und eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonistmittels soll die Verabreichung jedes Mittels in Aufeinanderfolge in einem Regime umfassen, das vorteilhafte Wirkungen der Arzneimittelkombination ergibt. Die Bezeichnung soll auch die im Wesentlichen gleichzeitige gemeinsame Verabreichung dieser Mittel umfassen, etwa in einer einzigen Kapsel mit einem festgelegten Verhältnis dieser Wirkstoffe oder in mehreren separaten Kapseln für jedes Mittel.

[0024] Die Bezeichnung „therapeutisch wirksam“ soll die Menge jedes Mittels für den Einsatz in der Kombinationstherapie qualifizieren, die das Ziel der Verbesserung in der Schwere und der Auftretenshäufigkeit gegenüber einer Behandlung mit jedem Mittel für sich selbst erreichen wird, wobei nachteilige Nebenwirkungen vermieden werden, die typischerweise mit anderen Therapien verbunden sind.

[0025] Bevorzugte Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten umfassen Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-4057, Terumo TMK-688, Boehringer Ingelheim BI-RM-270, Lilly LY 213024, Lilly LY 264086, Lilly LY 292728, Ono ONO LB457 Pfizer 105696, Perdue Frederick PF 10042, Rhone-Poulenc Rorer RP 66153, SmithKline Beecham SB-201146, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Searle SC-53228, Sumitomo SM 15178, American Home Products WAY 121006, Bayer Bay-o-8276, Warner-Lambert CI-987, Warner-Lambert CI-987BPC-15LY 223982, Lilly LY 233569, Lilly LY-255283, MacroNex MNX-160, Merck and Co. MK-591, Merck and Co. MK-886, Ono ONO-LB-448, Purdue Frederick PF-5901, Rhone-Poulenc Rorer RG 14893, Rhone-Poulenc Rorer RP 66364, Rhone-Poulenc Rorer RP69698, Shionogi S-2474, Searle SC-41930, Searle SC-50505, Searle SC-51146, Searle SC-52798, SmithKline Beecham SK&F-104493, Leo Denmark SR-2566, Tanabe T-757 und Teijin TEI-1338.

[0026] Bevorzugtere Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten umfassen Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-9057, Terumo TMK-688, Boehringer Ingelheim BI-RM-270, Lilly LY 213024, Lilly LY 264086, Lilly LY 292728, Ono ONO LB457, Pfizer 105696, Perdue Frederick PF 10042, Rhone-Poulenc Rorer RP 66153, SmithKline Beecham SB-201146, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Searle SC-53228, Shionogi S-2472, Searle SC-52798, Leo Denmark SR-2566, Tanabe T-757, Sumitomo SM 15178 und American Home Products WAY 121006.

[0027] Noch bevorzugtere Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten umfassen Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-4057, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Pfizer 105696 und Terumo TMK-688.

[0028] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen, die Cyclooxygenase-2 hemmen, besteht aus Verbindungen der Formel I, worin A ausgewählt ist unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, Dihydrofuryl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Cyclopentenyl, Phenyl und Pyridyl; worin R¹ ausgewählt ist unter 5- und 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Cycloalkyl, niederem Cycloalkenyl und unter Phenyl, Biphenyl und Naphthyl ausgewähltem Aryl, wobei R¹ an einer substituierbaren Position wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Resten, die ausgewählt sind unter niederem Alkyl, niederem Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, niederem Hydroxyalkyl, niederem Haloalkoxy, Amino, niederem Alkylamino, Phenylamino, Nitro, niederem Alkoxyalkyl, niederem Alkylsulfinyl, Halo, niederem Alkoxy und niederem Alkylthio; worin R² unter niederem Alkyl und Amino ausgewählt ist; und worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Halo, niederem Alkyl, Oxo, Cyano, Carboxyl, niederem Cyanoalkyl, Heteroaryloxy, niederem Alkyloxy, niederem Cycloalkyl, Phenyl, niederem Haloalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Hydroxyalkyl, niederem Aralkyl, Acyl, Phenylcarbonyl, niederem Alkoxyalkyl, Heteroaryloxy, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylamino, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Aryloxy und Aralkoxy; oder ihrem pharmazeutisch zulässigen Salz.

[0029] Eine bevorzugtere Klasse von Verbindungen, die Cyclooxygenase-2 hemmen, besteht aus Verbindungen der Formel I, worin A ausgewählt ist unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Dihydrofuryl, Imidazolyl und Pyrazolyl; worin R¹ ausgewählt ist unter 5- und 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Cycloalkyl, niederem Cycloalkenyl und unter Phenyl, Biphenyl und Naphthyl ausgewähltem Aryl; worin R¹ an einer substituierbaren Position wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Resten, die ausgewählt sind unter niederem Alkyl, niederem Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxycarbonyl, Hydroxyl, niederem Hydroxyalkyl, niederem Haloalkoxy, Amino, niederem Alkylamino, Phenylamino, Nitro, niederem Alkoxyalkyl, niederem Alkylsulfinyl, Halo, niederem Alkoxy und niederem Alkylthio; worin R² Amino ist; und worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Oxo, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxy carbonyl, niederem Carboxyalkyl, niederem Cyanoalkyl, Halo, niederem Alkyl, niederem Alkyloxy, niederem Cycloalkyl, Phenyl, niederem Haloalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Hydroxyalkyl, niederem Aralkyl, Acyl, Phenylcarbonyl, niederem Alkoxyalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryloxy, Aminocarbonyl, niederem Alkylaminocarbonyl, niederem Alkylamino, niederem Aminoalkyl, niederem Alkylaminoalkyl, Phenoxy und niederem Aralkoxy; oder ihrem pharmazeutisch zulässigen Salz.

[0030] Eine noch bevorzugtere Klasse von Verbindungen, die Cyclooxygenase-2 hemmen, besteht aus Verbindungen der Formel I, worin A unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl und Pyrazolyl ausgewählt ist; worin R¹ Phenyl ist, das an einer substituierbaren Position wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, Pentafluoroethyl, Heptrafluoropropyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl, Dichloropropyl, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Trifluoromethoxy, Amino, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Butylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Phenylamino, Nitro, Methoxymethyl, Methylsulfinyl, Fluoro, Chloro, Bromo, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, n-Butoxy, Pentoxy und Methylthio; worin R² Amino ist; und worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Oxo, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Carboxypropyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Cyanomethyl, Fluoro, Chloro, Bromo, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, Pentafluoroethyl, Heptafluoropropyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl, Dichloropropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, n-Butoxy, Pentoxy, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Furyl, Pyrazinyl, Hydroxymethyl, Hydroxypropyl, Benzyl, Formyl, Phenylcarbonyl, Methoxymethyl, Furylmethoxy, Aminocarbonyl, N-Methylaminocarbonyl, N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Butylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Aminomethyl, N,N-Dimethylaminomethyl, N-Methyl-N-ethylaminomethyl, Benzyloxy, und Phenoxy; oder ihr pharmazeutisch zulässiges Salz.

[0031] Eine Familie spezifischer Verbindungen von besonderem Interesse innerhalb Formel I besteht aus Verbindungen, ihren Arzneimittelvorstufen und ihren pharmazeutisch zulässigen Salzen wie folgt:

3-(3,4-Difluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(5H)-furanon;
 3-Phenyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(5H)-furanon;
 4-[5-(4-Chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid;
 4-[5-[4-(Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid;
 4-[5-(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid;
 3-[1-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridin;
 2-Methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridin;
 4-(2-(5-Methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzolsulfonamid;
 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzoisulfonamid;

4-[5-Hydroxyethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzolsulfonamid;
 [2-Trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzolsulfonamid;
 4-[2-Methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzolsulfonamid; und
 4-[5-(3-Fluoro-4-methoxyphenyl-2-trifluoromethyl)-4-oxazolyl]benzolsulfonamid.

[0032] Die Bezeichnung "Hydrido" bezeichnet ein einzelnes Wasserstoffatom (H). Dieser Hydridorest kann z. B. an einem Sauerstoffatom hängen, um einen Hydroxylrest zu bilden, oder zwei Hydridreste können an einem Kohlenstoffatom hängen, um einen Methylenrest (-CH₂-) zu bilden. Die Bezeichnung „Alkyl“ umfasst bei Benutzung alleine oder innerhalb anderer Bezeichnungen, wie „Haloalkyl“, „Alkylsulfonyl“, „Alkoxyalkyl“ und „Hydroxyalkyl“ lineare oder verzweigte Reste mit einem bis etwa 20 Kohlenstoffatomen oder vorzugsweise etwa einem bis etwa zwölf Kohlenstoffatomen. Bevorzugtere Alkylreste sind „niedere Alkylreste“ mit einem bis etwa zehn Kohlenstoffatomen. Am meisten bevorzugt sind niedere Alkylreste mit einem bis etwa sechs Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher Reste umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Iso-Amyl, Hexyl und dergleichen. Die Bezeichnung „Alkenyl“ umfasst lineare oder verzweigte Reste mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und zwei bis etwa zwanzig Kohlenstoffatomen oder vorzugsweise zwei bis etwa zwölf Kohlenstoffatomen. Bevorzugtere Alkenylreste sind „niedere Alkenylreste“ mit zwei bis etwa sechs Kohlenstoffatomen. Beispiele von Alkenylresten umfassen Ethenyl, Propenyl, Allyl, Propenyl, Butenyl und 4-Methylbutenyl. Die Bezeichnung „Alkynyl“ bezeichnet lineare oder verzweigte Reste mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung und zwei bis etwa 20 Kohlenstoffatomen oder vorzugsweise zwei bis etwa zwölf Kohlenstoffatomen. Bevorzugtere Alkynylreste sind „niedere Alkynylreste“ mit zwei bis etwa zehn Kohlenstoffatomen. Am meisten bevorzugt sind niedere Alkynylreste mit zwei bis etwa sechs Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher Reste sind Propargyl, Butynyl und dergleichen. Die Bezeichnungen „Alkenyl“ und „niederes Alkenyl“ umfassen Reste mit „cis“- und „trans“-Orientierung oder alternativ „E“- und „Z“-Orientierung. Die Bezeichnung „Cycloalkyl“ umfasst gesättigte carbocyclische Reste mit drei bis etwa zwölf Kohlenstoffatomen. Bevorzugtere Cycloalkylreste sind „niedere Cycloalkylreste“ mit drei bis etwa acht Kohlenstoffatomen. Beispiele dieser Reste umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Bezeichnung „Cycloalkenyl“ umfasst partiell ungesättigte carbocyclische Reste mit drei bis zwölf Kohlenstoffatomen. Bevorzugtere Cycloalkenylreste sind „niedere Cycloalkenylreste“ mit vier bis etwa acht Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher Reste umfassen Cyclobutenyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl. Die Bezeichnung „Halo“ bedeutet Halogene, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die Bezeichnung „Haloalkyl“ umfasst Reste, in denen einer oder mehrere der Alkylkohlenstoffatome mit Halogen wie oben definiert substituiert ist. Ausdrücklich umfasst sind Monohaloalkyl-, Dihaloalkyl- und Polyhaloalkylreste. Ein Monohaloalkylrest kann als ein Beispiel ein Jod-, Brom-, Chlor- oder Fluoratom in dem Rest haben. Dihalo- und Polyhaloalkylreste können zwei oder mehr gleiche Haloatome oder eine Kombination unterschiedlicher Haloreste haben. „Niederes Haloalkyl“ umfasst Reste mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen. Beispiele von Haloalkylresten umfassen Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, Trichloroethyl, Pentafluoroethyl, Heptafluoropropyl, Difluorochloromethyl, Dichlorofluoromethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl und Dichloropropyl. Die Bezeichnung „Hydroxyalkyl“ umfasst lineare oder verzweigte Alkylreste mit einem bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, von denen irgendeins mit einem oder mehreren Hydroxylresten substituiert sein kann. Bevorzugtere Hydroxyalkylreste sind „niedere Hydroxyalkylreste“ mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Hydroxylresten. Beispiele solcher Reste umfassen Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl, Hydroxybutyl und Hydroxyhexyl. Die Bezeichnungen „Alkoxy“ und „Alkyloxy“ umfassen lineare oder verzweigte oxyhaltige Reste, von denen jeder Alkylteil mit einem bis etwa 10 Kohlenstoffatome hat. Bevorzugtere Alkoxyreste sind „niedere Alkoxyreste“ mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher Reste umfassen Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy und tert.-Butoxy. Die Bezeichnung „Alkoxyalkyl“ umfasst Alkylreste mit einem oder mehreren an den Alkylrest angehängten Alkoxyresten, um so Monoalkoxyalkyl- und Dialkoxyalkylreste zu bilden. Die „Alkoxyreste“ können ferner mit einem oder mehreren Halogenatomen, wie Fluoro, Chlоро oder Bromo substituiert sein, um Haloalkoxyreste zu bilden. Bevorzugtere Haloalkoxyreste sind „niedere Haloalkoxyreste“ mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Haloresten. Beispiele solcher Reste umfassen Fluoromethoxy, Chloromethoxy, Trifluoromethoxy, Trifluoroethoxy, Fluoroethoxy und Fluoropropoxy. Die Bezeichnung „Aryl“ bedeutet alleine oder in Kombination ein carbocyclisches aromatisches System, das einen, zwei oder drei Ringe enthält, wobei diese Ringe aneinanderhängend verbunden oder kondensiert sein können. Die Bezeichnung „Aryl“ umfasst aromatische Reste, wie Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indan und Biphenyl. Aryl-Molekülteile können auch an einer substituierbaren Position mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, die unabhängig ausgewählt sind unter Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkylaminoalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkoxy, Aralkoxy, Hydroxyl, Amino, Halo, Nitro, Alkylamino, Acyl, Cyano, Carboxy, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl und Aralkoxy carbonyl. Die Bezeichnung „Heterocyclo“ umfasst gesättigte, teilweise ungesättigte und ungesättigte, Heteroatom enthaltende, ringförmige Reste, wobei die Heteroatome unter Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sein können. Beispiele gesättigter Heterocycloreste umfassen eine gesättigte 3- bis 6-gliedrige he-

teromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen (z. B. Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidino, Piperazinyl, usw.); eine gesättigte 3- bis 6-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Sauerstoffatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen (z. B. Morpholinyl, usw.); eine gesättigte 3- bis 6-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen (z. B. Thiazolidinyl, usw.). Beispiele partiell ungesättigter Heterocycloreste umfassen Dihydrathiophen, Dihydopyran, Dihydrofuran und Dihydrothiazol. Die Bezeichnung „Heteroaryl“ umfasst ungesättigte Heterocycloreste. Beispiele von Heteroarylresten umfassen ungesättigte 3- bis 6-gliedrige heteromonocyclische Gruppen mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, z. B. Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazolyl (z. B. 4H-1,2,4-Triazolyl, 1H-1,2,3-Triazolyl, 2H-1,2,3-Triazolyl, usw.), Tetrazolyl (z. B. 1H-Tetrazolyl, 2H-Tetrazolyl, usw.) usw.; ungesättigte kondensierte Heterocyclogruppen mit 1 bis 5 Stickstoffatomen, z. B. Indolyl, Isoindolyl, Indolizinyl, Benimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Tetrazolopyridazinyl (z. B. Tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, usw.), usw.; ungesättigte 3- bis 6-gliedrige heteromonocyclische Gruppen mit einem Sauerstoffatom, z. B. Pyranyl, Furyl, usw.; ungesättigte 3- bis 6-gliedrige heteromonocyclische Gruppen mit einem Schwefelatom, z. B. Thienyl, usw.; ungesättigte 3- bis 6-gliedrige heteromonocyclische Gruppen mit 1 bis 2 Sauerstoffatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, z. B. Oxazolyl, Isooxazolyl, Oxadiazolyl, (z. B. 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, usw.) usw.; ungesättigte kondensierte Heterocyclogruppen mit 1 bis 2 Sauerstoffatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen (z. B. Benzoxazolyl, Benzoxadiazolyl, usw.); ungesättigte 3- bis 6-gliedrige heteromonocyclische Gruppen mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, z. B. Thiazolyl, Thiadiazolyl (z. B. 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, usw.) usw.; ungesättigte kondensierte Heterocyclogruppen mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen (z. B. Benzothiazolyl, Benzothiadiazolyl, usw.) und dergleichen. Die Bezeichnung „Heteroaryl“ umfasst auch Reste, bei denen Heterocycloreste mit Arylresten kondensiert sind. Beispiele solcher kondensierter bicyclischer Reste umfassen Benzofuran, Benzothiophen und dergleichen. Die genannten „Heterocyclogruppen“ können 1 bis 3 Substituenten haben, wie Alkyl, Hydroxyl, Halo, Alkoxy, Oxo, Amino und Alkylamino. Die Bezeichnung „Alkylthio“ umfasst Reste mit einem linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, der an einem zweiwertigen Schwefelatom hängt. Bevorzugtere Alkylthioreste sind „niedere Alkylthioreste“ mit Alkylresten von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher niederen Alkylthioreste sind Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio und Hexylthio. Die Bezeichnung „Alkylthioalkyl“ umfasst Reste, die einen Alkylthiorest enthalten, der über ein zweiwertiges Schwefelatom an einem Alkylrest mit einem bis etwa 10 Kohlenstoffatomen hängt. Bevorzugtere Alkylthioalkylreste sind „niedere Alkylthioalkylreste“ mit Alkylresten von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele dieser niederen Alkylthioalkylreste umfassen Methylthiomethyl. Die Bezeichnung „Alkylsulfinyl“ umfasst Reste, die einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen enthalten, der an einem zweiwertigen -S(=O)-Rest hängt. Bevorzugtere Alkylsulfinylreste sind „niedere Alkylsulfonylreste“ mit Alkylresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher niederen Alkylsulfonylreste umfassen Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Butylsulfinyl und Hexylsulfinyl. Die Bezeichnung „Sulfonyl“ entweder alleine benutzt oder in Verbindung mit anderen Bezeichnungen, wie „Alkylsulfonyl“ bezeichnet einen zweiwertigen Rest -SO₂- „Alkylsulfonyl“ umfasst „Alkylreste“, die an einem Sulfonylrest hängen, wobei Alkyl wie oben definiert ist. Bevorzugtere Alkylsulfonylreste sind „niedere Alkylsulfonylreste“ mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele dieser niederen Alkylsulfonylreste umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl und Propylsulfonyl. Die „Alkylsulfonylreste“ können ferner mit einem oder mehreren Haloatomen, wie Fluora, Chloro oder Bromo substituiert sein, um Haloalkylsulfonylreste zu schaffen. Die Bezeichnungen „Sulfamyl“, „Aminosulfonyl“ und „Sulfonamidyl“ bezeichnen NH₂O₂S-. Die Bezeichnung „Acyl“ gibt einen Rest an, der sich aus seiner organischen Säure nach Entfernung von Hydroxyl ergibt. Beispiele solcher Acylreste umfassen Alkanoyl- und Aroylreste. Beispiele solcher niedriger „Alkanoylreste“ umfassen Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl, Hexanoyl, Trifluoroacetyl. Die Bezeichnung „Carbonyl“, entweder alleine oder mit anderen Bezeichnungen benutzt, wie „Alkoxy carbonyl“, bezeichnet -(C=O)-. Die Bezeichnung „Aroyl“ umfasst Arylreste mit einem Carbonylrest, wie zuvor definiert. Beispiele für Aroyl umfassen Benzoyl, Naphthoyl, und dergl., und das Aryl in dem genannten Aroyl kann zusätzlich substituiert sein. Die Bezeichnungen „Carboxy“ oder „Carboxyl“ bezeichnen, alleine oder mit anderen Bezeichnungen, wie „Carboxyalkyl“ benutzt, -CO₂H. Die Bezeichnung „Carboxyalkyl“ umfasst Alkylreste, die mit einem Carboxyrest substituiert sind. Bevorzugtere sind „niederes Carboxyalkyl“, das niedere Alkylreste gemäß obiger Definition umfasst und an dem Alkylrest mit Halo substituiert sein kann. Beispiele dieser niederen Carboxyalkylreste umfassen Carboxymethyl, Carboxyethyl und Carboxypropyl. Die Bezeichnung „Alkoxy carbonyl“ bezeichnet einen Rest, der gemäß obiger Definition einen Alkoxyrest enthält, der über ein Sauerstoffatom an einem Carbonylrest hängt. Bevorzugter sind „niedere Alkoxy carbonylreste“ mit Alkylanteilen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher niederen Alkoxy carbonyl(ester)reste umfassen substituiertes oder unsubstituiertes Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl und Hexyloxycarbonyl. Die Bezeichnungen „Alkyl carbonyl“, „Aryl carbonyl“ und „Aralkyl carbonyl“ umfassen Reste mit Alkyl-, Aryl- und Aralkylresten gemäß obiger Definition, die an einem Carbonylrest hängen. Beispiele solcher Reste umfassen substituiertes oder unsubstituiertes Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Phenylcarbonyl und Henzylcarbonyl. Die Bezeichnung „Aralkyl“ umfasst arylsubstituierte Alkylreste, wie Benzyl, Diphenylmethyl,

Triphenylmethyl, Phenylethyl und Diphenylethyl. Das Aryl in dem genannten Aralkyl kann zusätzlich mit Halo, Alkyl, Alkoxy, Haloalkyl und Haloalkoxy substituiert sein. Die Bezeichnungen Benzyl und Phenylmethyl sind untereinander austauschbar. Die Bezeichnung „Heterocycloalkyl“ umfasst gesättigte und teilweise ungesättigte heterocyclosubstituierte Alkylreste, wie Pyrrolidinylmethyl und heteroarylsubstituierte Alkylreste, wie Pyridylmethyl, Chinolylmethyl, Thienylmethyl, Furylethyl und Chinolethyl. Das Heteroaryl in dem genannten Heteroarylalkyl kann zusätzlich mit Halo, Alkyl, Alkoxy, Haloalkyl und Haloalkoxy substituiert sein. Die Bezeichnung „Aralkoxy“ umfasst Aralkylreste, die über ein Sauerstoffatom an anderen Resten hängen. Die Bezeichnung „Aralkoxyalkyl“ umfasst Aralkoxyreste, die über ein Sauerstoffatom an einem Alkylrest hängen. Die Bezeichnung „Aralkylthio“ umfasst Aralkylreste, die an einem Schwefelatom hängen. Die Bezeichnung „Aralkylthioalkyl“ umfasst Aralkylthioreste, die über ein Schwefelatom an einem Alkylrest hängen. Die Bezeichnung „Aminoalkyl“ umfasst Alkylreste, die mit Aminoresten substituiert sind. Bevorzugter sind „niedere Aminoalkylreste“. Beispiele solcher Reste umfassen Aminomethyl und Aminoethyl. Die Bezeichnung „Alkylamino“ bezeichnet Aminogruppen, die mit einem oder zwei Alkylresten substituiert sind. Bevorzugt sind „niedere Alkylaminoreste“ mit Alkylteilen mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen. Geeignetes niederes Alkylamino kann monosubstituiertes N-Alkylamino oder disubstituiertes N,N-Alkylamino sein, wie N-Methylamino, N-Ethylamino, N,N-Dimethylamino und N,N-Diethylamino. Die Bezeichnung „Arylamino“ gibt Aminogruppen an, die mit einem oder zwei Arylresten substituiert sind, wie N-Phenylamino. Die „Arylaminoreste“ können an dem Arylringteil des Restes weiter substituiert sein. Die Bezeichnung „Aralkylamino“ umfasst Aminogruppen, die mit einem oder zwei Aralkylresten substituiert sind. Die Bezeichnungen „N-Arylaminoalkyl“ und „N-Aryl-N-alkylaminoalkyl“ bezeichnen Aminoalkylgruppen, die mit einem Arylrest bzw. einem Aryl- und einem Alkylrest substituiert sind. Beispiele solcher Reste umfassen N-Phenylaminomethyl und N-Phenyl-N-methylaminomethyl. Die Bezeichnung „Aminocarbonyl“ bezeichnet eine Amidgruppe der Formel -C(=O)NH₂. Die Bezeichnung „Alkylaminocarbonyl“ bezeichnet eine Aminocarbonylgruppe, die mit einem oder zwei Alkylresten an dem Aminostickstoffatom substituiert wurden. Bevorzugt sind „N-Alkylaminocarbonyl“- und „N,N-Dialkylaminocarbonyl“-Reste. Bevorzugter sind „niedere N-Alkylaminocarbonyl“- und „niedere N,N-Dialkylaminocarbonyl“-Reste mit niederen Alkylteilen gemäß obiger Definition. Die Bezeichnung „Alkylaminoalkyl“ umfasst Reste mit einem oder mehreren Alkylresten, die an einem Aminoalkylrest hängen. Die Bezeichnung „Aryloxyalkyl“ umfasst Reste mit einem Arylrest, der über ein zweiwertiges Sauerstoffatom an einem Alkylrest hängt. Die Bezeichnung „Arylthioalkyl“ umfasst Reste mit einem Arylrest, der über ein zweiwertiges Schwefelatom an einem Alkylrest hängt.

[0033] In der Praxis der vorliegenden Erfindung kann eine pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt werden, die eine therapeutisch wirksame Menge eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten und einer Cyclooxygenase-2-Hemmstoff-Verbindung in Verbindung mit wenigstens einem pharmazeutisch zulässigen Träger, Hilfsstoff oder Verdünnungsmittel aufweist.

[0034] Die vorliegende Erfindung erlaubt auch die Behandlung von immunbedingten Erkrankungen bei einem Patienten durch eine Methode, bei der man dem Patienten, der eine solche Erkrankung hat oder für sie anfällig ist, mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten und einer Cyclooxygenase-2-Hemmstoff-Verbindung behandelt. Eine solche Methode umfasst auch eine prophylaktische Behandlung.

[0035] In der Familie der Verbindungen der Formel I sind auch ihre pharmazeutisch zulässigen Salze enthalten. Die Bezeichnung „pharmazeutisch zulässige Salze“ umfasst Salze, die üblicherweise benutzt werden, um Alkalimetallsalze und Additionssalze freier Säuren oder freier Basen zu bilden. Die Natur der Salze ist nicht kritisch, vorausgesetzt, dass sie pharmazeutisch zulässig sind. Geeignete pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I können aus einer anorganischen Säure oder einer organischen Säure hergestellt werden. Beispiele solcher anorganischen Säuren sind Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Jodwasserstoff-, Salpeter-, Kohlen-, Schwefel- und Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren können aus der aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen, carboxyliischen und sulfonischen Klasse organischer Säuren ausgewählt werden mit den Beispielen der Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Glukon-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Glukuron-, Malein-, Fumar-, Brenztrauben-, Aspartin-, Glutamin-, Benzoe-, Anthranil-, Mesyl-, Salicyl-, p-Hydroxybenzoe-, Phenylessig-, Mandel-, Embon-(Pamo-), Methansulfon-, Ethansulfon-, Benzolsulfon-, Pantothen-, Toluolsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Sulfanyl-, Stearin-, Cyclohexylaminosulfon-, Algen-, β-Hydroxybutter-, Salicyl-, Galactar- und Galacturonsäure. Geeignete pharmazeutisch zulässige Basenadditionssalze von Verbindungen der Form I umfassen Metallsalze, die hergestellt sind aus Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink, oder organische Salze, die hergestellt sind aus N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Dietanolamin, Ethylendiamin, Meglumin (N-Methylglucamin) und Procain. Alle diese Salze können auf herkömmliche Weise aus der entsprechenden Verbindung der Formel I durch Umsetzung z. B. der geeigneten Säure oder Base mit der Verbindung der Formel I hergestellt werden.

[0036] Nach einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine Kombination vorgesehen mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Cyclooxygenase-2-Hemmstoffs, eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten und eines immunsuppressiven Medikaments, das ausgewählt ist unter antiproliferativen Mitteln, entzündungshemmend wirkenden Verbindungen und Hemmern der Leukozytenaktivierung.

[0037] Vorzugsweise ist in solch einer Kombination der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist ausgewählt unter Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-4057, Terumo TMK-688, Boehringer Ingelheim BI-RM-270, Lilly LY 213024, Lilly LY 264086, Lilly LY 292728, Ono ONO LB457, Pfizer 105696, Perdue Frederick PF 10042, Rhone-Poulenc Rorer RP 66153, SmithKline Beecham SB-201146, SmithKline Beecham SB201993, SmithKline Beecham SB-209247, Searle SC-53228, Shionogi S-2474, Searle SC-52798, Leo Denmark SR-2566, Tanabe T-757, Sumitomo SM 15178 und American Home Products WAY 121006.

[0038] Ebenfalls bevorzugt für den Einsatz in einer solchen Kombination ist ein Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist, der ausgewählt ist unter Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-4057, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Warner-Lambert BPC-15, Pfizer 105696, Shionogi S-2474, Searle SC-52798, Leo Denmark SR-2566, Tanabe T-757 und Terumo TMK-688.

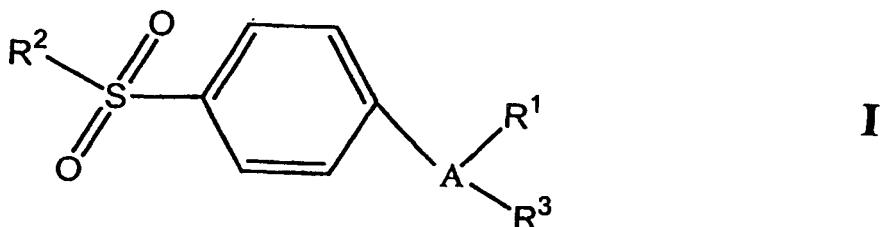
[0039] In solch einer Kombination kann der Cyclooxygenase-2-Hemmstoff eine Verbindung der Formel I sein, worin A vorzugsweise unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, Dihydrofuryl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Cyclopentenyl, Phenyl und Pyridyl ausgewählt ist; worin R¹ vorzugsweise unter 5- und 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Cycloalkyl, niederem Cycloalkenyl und unter Phenyl, Biphenyl und Naphthyl ausgewähltem Aryl ausgewählt ist; worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter niederem Alkyl, niederem Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, niederem Hydroxyalkyl, niederem Haloalkoxy, Amino, niederem Alkylamino, Phenylamino, Nitro, niederem Alkoxyalkyl, niederem Alkylsulfinyl, Halo, niederem Alkoxy und niederem Alkylthio; worin R² vorzugsweise unter niederem Alkyl und Amino ausgewählt ist; und worin R³ ein Rest ist, ausgewählt unter Halo, niederem Alkyl, Oxo, Cyano, Carboxyl, niederem Cyanoalkyl, Heteroaryloxy, niederem Alkyloxy, niederem Cycloalkyl, Phenyl, niederem Haloalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Hydroxyalkyl, niederem Aralkyl, Acyl, Phenylcarbonyl, niederem Alkoxyalkyl, Heteroaryloxy, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylamino, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Aryloxy und Aralkoxy.

[0040] Die Verbindung der Formel I in solch einer Kombination ist bevorzugter eine solche, worin A unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Dihydrofuryl, Imidazolyl und Pyrazolyl ausgewählt ist; worin R¹ unter 5- und 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Cycloalkyl, niederem Cycloalkenyl und unter Phenyl, Biphenyl und Naphthyl ausgewähltem Aryl ausgewählt ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter niederem Alkyl, niederem Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, niederem Hydroxyalkyl, niederem Haloalkoxy, Amino, niederem Alkylamino, Phenylamino, Nitro, niederem Alkoxyalkyl, niederem Alkylsulfinyl, Halo, niederem Alkoxy und niederem Alkylthio; worin R² Amino ist; und worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Oxo, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxy carbonyl, niederm Carboxyalkyl, niederem Cyanoalkyl, Halo, niederem Alkyl, niederem Alkyloxy, niederem Cycloalkyl, Phenyl, niederem Haloalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Hydroxyalkyl, niederem Aralkyl, Acyl, Phenylcarbonyl, niederem Alkoxyalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryloxy, Aminocarbonyl, niederem Alkylaminocarbonyl, niederem Alkylamino, niederem Aminoalkyl, niederem Alkylaminoalkyl, Phenyl oxy und niederem Aralkoxy.

[0041] Es ist besonders bevorzugt, dass in einer solchen Kombination die Verbindung der Formel I eine solche ist, worin A ausgewählt ist unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl und Pyrazolyl; worin R¹ Phenyl ist, das in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Petyl, Hexyl, Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, Pentafluoroethyl, Heptafluoropropyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl, Dichloropropyl, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Trifluoromethoxy, Amino, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Butylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Nitro, Methoxymethyl, Methylsulfinyl, Fluoro, Chlоро, Bromo, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, n-Butoxy, Pentoxy und Methylthio; worin R² Amino ist; und worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Oxo, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Carboxypropyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Cyanomethyl, Fluoro, Chlоро, Bromo, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Petyl, Hexyl, Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl,

Pentafluoroethyl, Heptafluoropropyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl, Dichloropropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, n-Butoxy, Pentoxy, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Furyl, Pyrazinyl, Hydroxymethyl, Hydroxypropyl, Benzyl, Formyl, Phenylcarbonyl, Methoxymethyl, Furylmethoxy, Aminocarbonyl, N-Methylaminocarbonyl, N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Butylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Aminomethyl, N,N-Dimethylaminomethyl, N-Methyl-N-ethylaminomethyl, Benzyloxy, und Phenoxy.

[0042] Die Erfindung sieht ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung vor mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einer therapeutisch wirksamen Menge eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten, eines Cyclosporins und eines Cyclooxygenase-2-Inhibitors, ausgewählt unter Dupont Dup 697, Taisho NS-398, Meloxicam, Flosulide und Verbindungen der Formel I



worin A ein 5- oder 6-gliedriger Ringsubstituent ist, der unter partiell ungesättigten oder ungesättigten heterocyclischen und carbocyclischen Ringen ausgewählt ist;

worin R¹ wenigstens ein unter Heterocyclo, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl ausgewählter Substituent ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, Hydroxyalkyl, Haloalkoxy, Amino, Alkylamino, Arylamino, Nitro, Alkoxyalkyl, Alkylsulfinyl, Halo, Alkoxy, und Alkylthio;

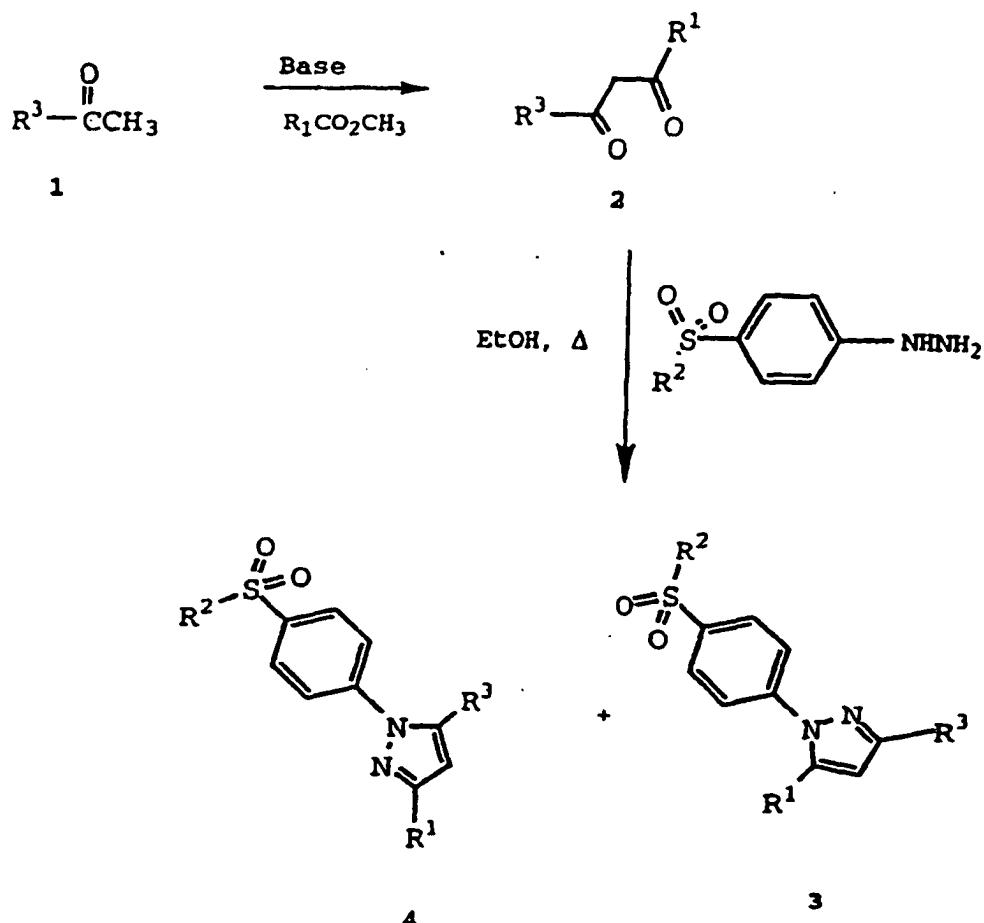
worin R² unter Alkyl und Amino ausgewählt ist; und

worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Halo, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Oxo, Cyano, Carboxyl, Cyanoalkyl, Heterocycloxy, Alkyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Cycloalkyl, Aryl, Haloalkyl, Heterocyclo, Cycloalkenyl, Aralkyl, Heterocycloalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy carbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Aralkenyl, Alkoxyalkyl, Arylthioalkyl, Aryloxyalkyl, Aralkylthioalkyl, Aralkoxyalkyl, Alkoxyaralkoxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, 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, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, N-Aryl aminoalkyl, N-Aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-aryl aminoalkyl, Aryloxy, Aralkoxy, Arylthio, Aralkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, N-Arylaminosulfonyl, Arylsulfonyl, N-Alkyl-N-arylaminosulfonyl; oder ihr pharmazeutisch zulässiges Salz;

ALLGEMEINE SYNTHETISCHE ARBEITSWEISEN

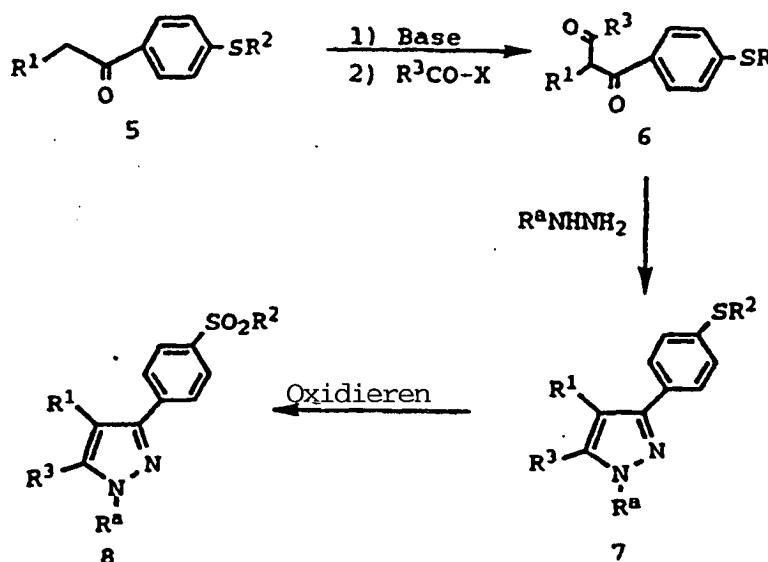
[0043] Die Cyclooxygenase-2-Hemmstoff-Verbindungen der Erfindung können nach den folgenden Arbeitsweisen der Schemata I–X synthetisch hergestellt werden, wobei die Substituenten R¹–R³ wie für Formel I oben definiert sind mit der Ausnahme, wo weitere Angaben gemacht sind.

Schema I



[0044] Das Syntheseschema I zeigt die Herstellung von unter die Formel I fallenden Cyclooxygenase-2-Hemmstoffverbindungen wie sie in WO 95/15316 beschrieben ist. In Stufe 1 wird Keton 1 mit einer Base, vorzugsweise NaOMe oder NaH, und einem Ester oder Esteräquivalent behandelt, um das Zwischenprodukt Diketon 2 (in der Enolform) zu bilden, das ohne weitere Reinigung verwendet wird. In Stufe 2 wird Diketon 2 in einem wasserfreien protischen Lösungsmittel, wie absolutem Alkohol oder Essigsäure, mit dem Chlorwasserstoffsalz oder der freien Base eines substituierten Hydrazins unter Rückfluss behandelt, um ein Gemisch der Pyrazole 3 und 4 zu ergeben. Die Umkristallisation oder Chromatographie ergibt 3 gewöhnlich als einen Feststoff. Ähnliche Pyrazole können nach Verfahren hergestellt werden, die in den US-Patenten Nr. 4,146,721, 5,051,518, 5,134,142 und 4,914,121 beschrieben sind.

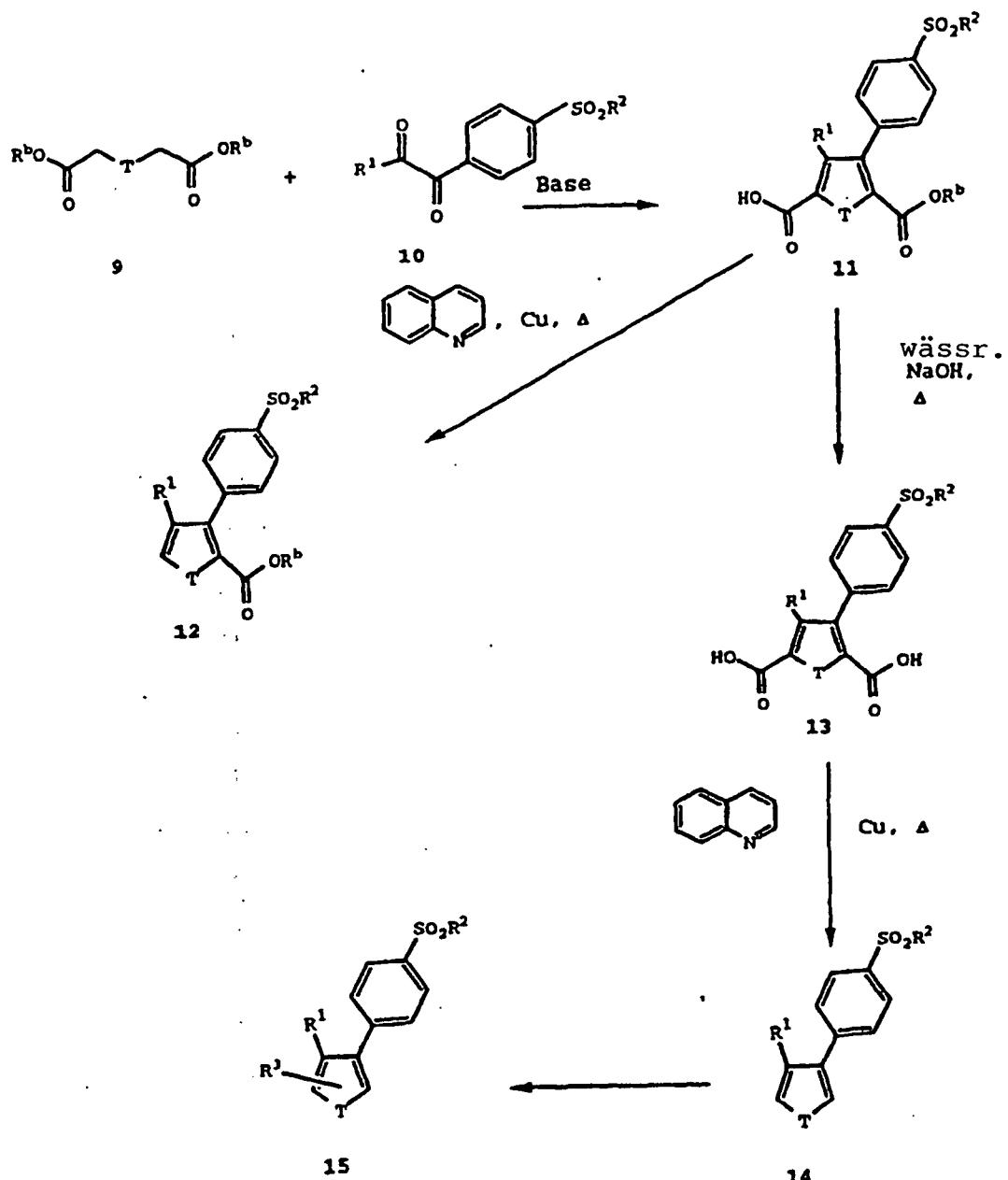
Schema II



[0045] Das Schema II zeigt die vierstufige Arbeitsweise zur Bildung von Cyclooxygenase-2-Hemmstoff-Pyrazolen 8 aus Ketonen 5 nach Beschreibung in WO 96/03385 (wo R^a Hydrido oder Alkyl ist). In Stufe 1 wird Keton 5 mit einer Base, wie etwa Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid (LDA) unter Bildung des Anions umgesetzt. In Stufe 2 wird das Anion mit einem Acetylierungsmittel umgesetzt, um das Diketon 6 zu bilden. In Stufe 3 ergibt die Umsetzung von Diketon 6 mit Hydrazin oder einem substituierten Hydrazin Pyrazol 7. In Stufe 4 wird das Pyrazol 7 mit einem oxidierenden Reagenz, wie Oxone® (Kaliumperoxymonosulfat), 3-Chlorperbenzoësäure (MCPBA) oder Wasserstoffperoxid oxidiert, um ein Gemisch des gewünschten 3-(Alkylsulfonyl)phenylpyrazols 8 und des Isomeren 5-(Alkylsulfonyl)phenylpyrazol zu ergeben. Das gewünschte Pyrazol 8, gewöhnlich ein weißer oder blassgelber Feststoff, wird durch Chromatographie oder Umkristallisierung in reiner Form erhalten.

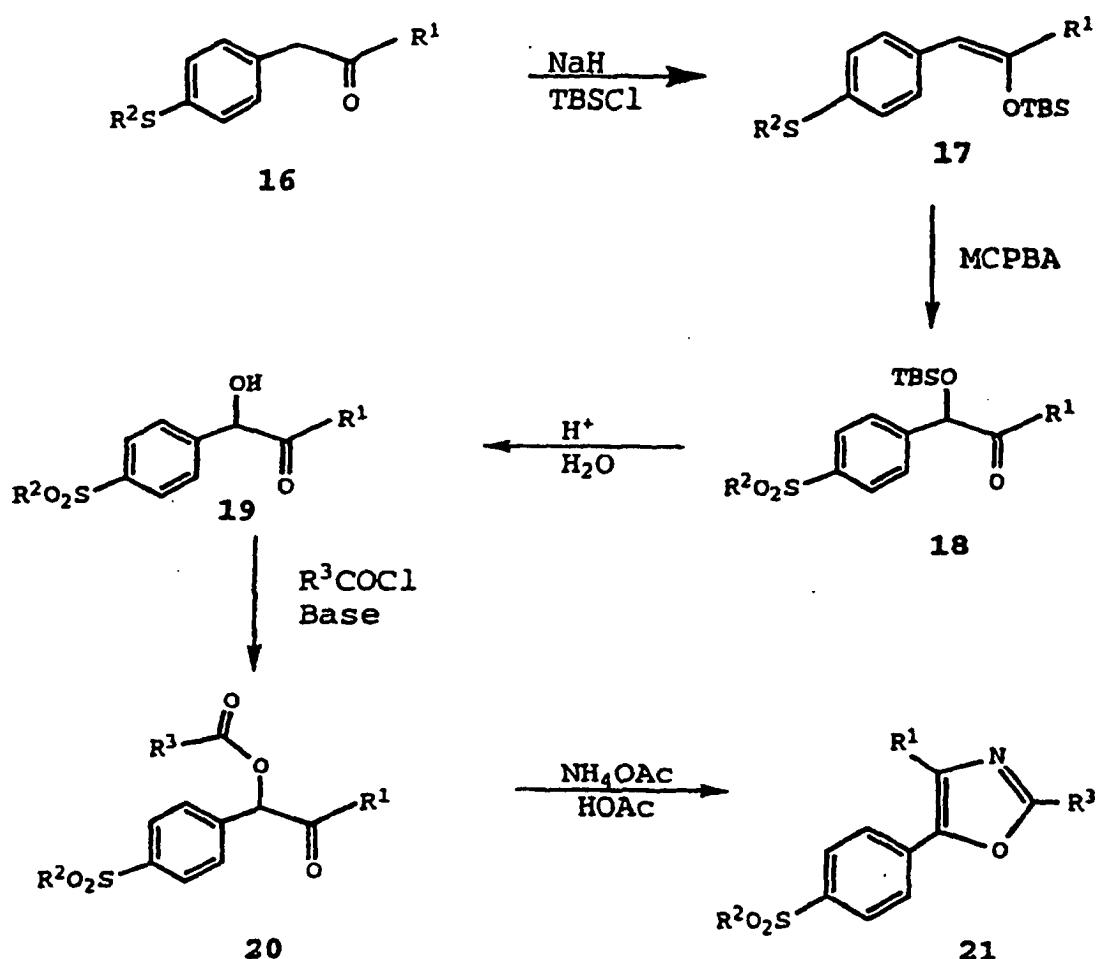
[0046] Alternativ kann Diketon 6 aus Keton 5 durch Behandlung mit einer Base, wie Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, und weitere Umsetzung mit einem Nitril zu einem Aminoketon gebildet werden. Die Behandlung des Aminoketons mit Säure bildet das Diketon 6. Ähnliche Pyrazole können nach Methoden hergestellt werden, die in US-Patent Nr. 3,984,431 beschrieben sind.

Schema III



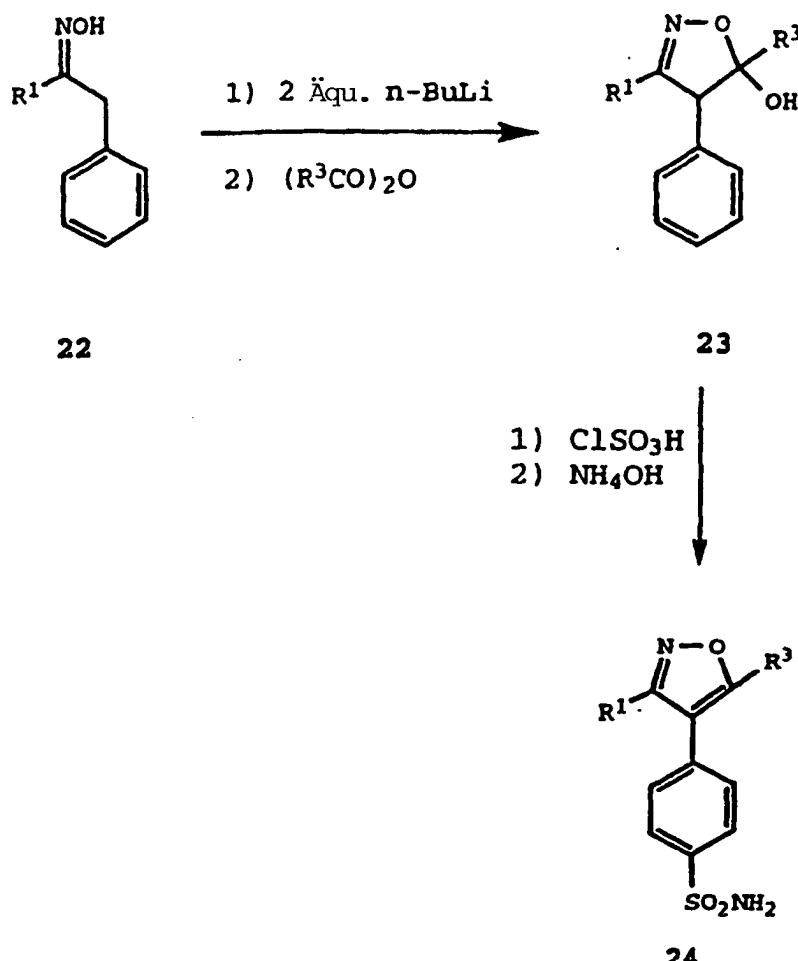
[0047] Cyclooxygenase-2-Hemmer-Diaryl/Heteroarylthiophene (worin T Schwefel ist und R^b Alkyl ist) können durch Methoden hergestellt werden, die in den US-Patenten Nr. 4,427,693, 4,302,461, 4,381,311, 4,590,205 und 4,820,827 und in den PCT-Dokumenten WO 95/00501 und WO 94/15932 beschrieben sind. Ähnliche Pyrrole (worin T Stickstoff ist), Furanone und Furane (worin T Sauerstoff ist) können durch Methoden hergestellt werden, die in den PCT-Dokumenten WO 95/00501 und WO 94/15932 beschrieben sind.

Schema IV



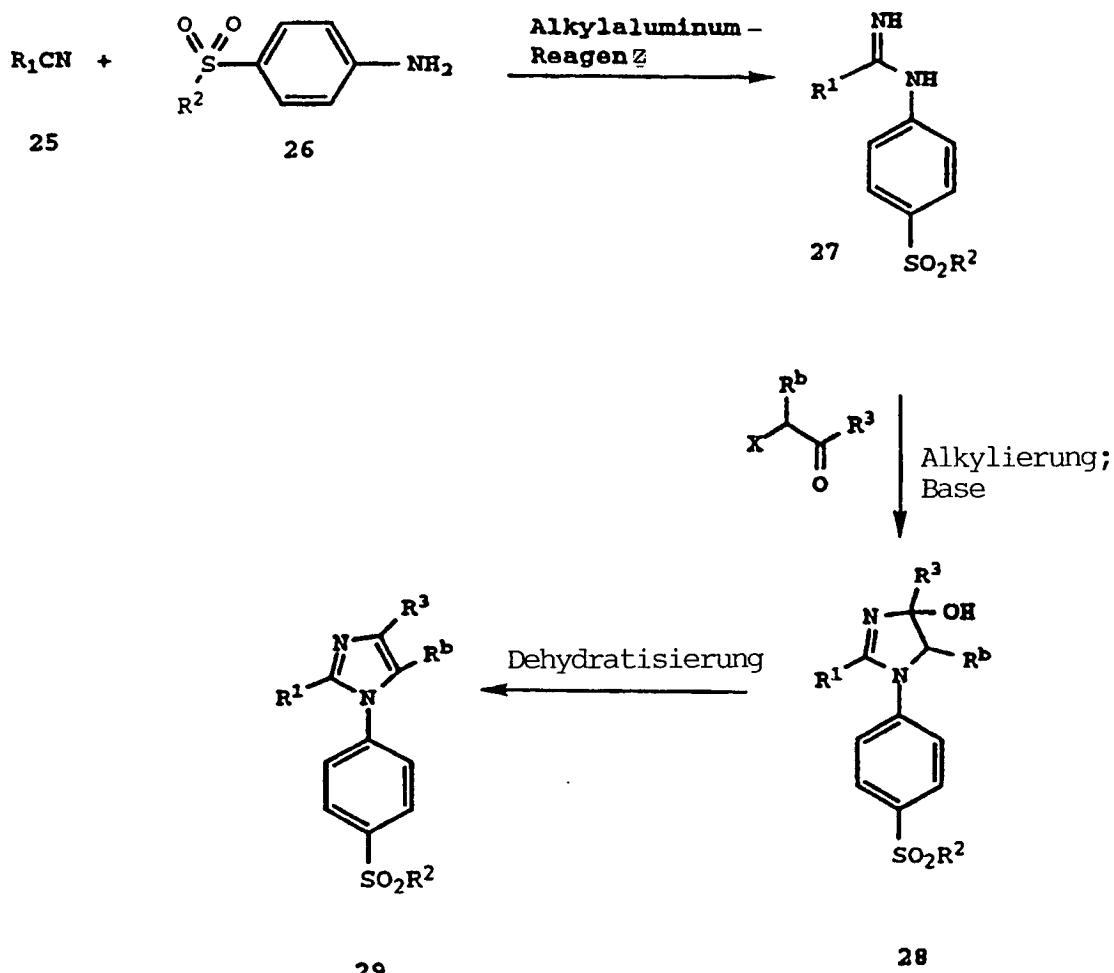
[0048] Cyclooxygenase-2-Hemmer-Diaryl/Heteroaryloxazole können durch Verfahren hergestellt werden, die in den US-Patenten Nr. 3,743,656, 3,644,499 und 3,647,858 und in den PCT-Dokumenten WO 95/00501 und WO 94/27980 beschrieben sind.

Schema V



[0049] Cyclooxygenase-2-Hemmer-Diaryl/Heteroarylisoxazole können durch Verfahren hergestellt werden, die in der US-Patentanmeldung Nr. 08/387,690, den PCT-Dokumenten WO 92/05162 und WO 92/19604 sowie in der europäischen Veröffentlichung EP 26928 beschrieben sind. Die Sulfonamide 24 können aus dem hydratisierten Isoxazol 23 in einem zweistufigen Verfahren gebildet werden. Zuerst wird das hydratisierte Isoxazol 23 bei etwa 0°C mit zwei oder drei Äquivalenten Chlorsulfonsäure zu dem entsprechenden Sulfonylchlorid umgesetzt. In Stufe 2 wird das so gebildete Sulfonylchlorid mit konzentriertem Ammoniak behandelt, um das Sulfonamidderivat 24 zu bilden.

Schema VI

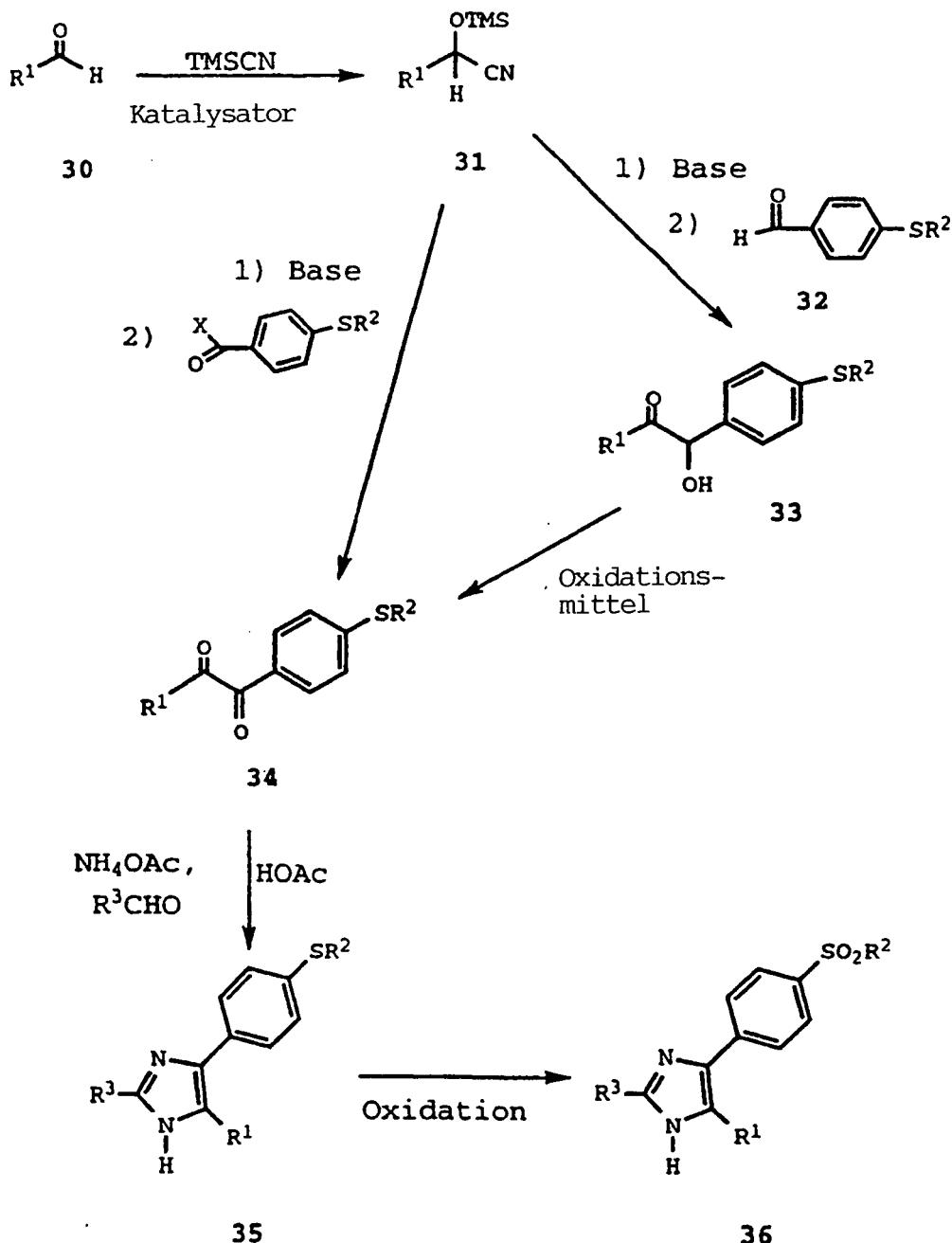


[0050] Schema VI zeigt die dreistufige Herstellung der Cyclooxygenase-2-Hemmer-Imidazole 29 der vorliegenden Erfindung. In Stufe 1 ergibt die Umsetzung substituierter Nitrile (R^1CN) 25 mit primären Phenylaminen 26 in Gegenwart von Alkylaluminium-Reagenzien, wie Trimethylaluminium, Triethylaluminium, Dimethylaluminumchlorid, Diethylaluminumchlorid, in Gegenwart inerer Lösungsmittel, wie Toluol, Benzol und Xylol, die Amidine 27. In Stufe 2 ergibt die Umsetzung von Amidin 27 mit 2-Haloketonen (worin X Brom oder Chlor ist) in Gegenwart von Basen, wie Natriumbicarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumbicarbonat oder behinderten tertiären Aminen, wie N-N'-Diisopropylethylamin, die 4,5-Dihydroimidazole 28 (worin R^b Alkyl ist). Einige der für diese Reaktion geeigneten Lösungsmittel sind Isopropanol, Aceton und Dimethylformamid. Die Umsetzung kann bei Temperaturen von etwa 20°C bis etwa 90°C durchgeführt werden. In Stufe 3 können die 4,5-Dihydroimidazole 28 in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie 4-Toluolsulfonsäure oder Mineralsäuren, zu den 1,2-disubstituierten Imidazolen 29 der Erfindung dehydratisiert werden. Geeignete Lösungsmittel für diese Dehydratisierungsstufe sind z. B. Toluol, Xylol und Benzol. Trifluoroessigsäure kann für diese Dehydratisierungsstufe als Lösungsmittel und Katalysator dienen.

[0051] In einigen Fällen (z. B. wenn R^3 gleich Methyl oder Phenyl ist) kann das Zwischenprodukt 28 nicht leicht isolierbar sein. Die Umsetzung verläuft unter den oben beschriebenen Bedingungen direkt zu den Ziel-Imidazolen.

[0052] Ähnlich können Imidazole hergestellt werden, bei denen der Sulfonylphenylteil in 2-Stellung und R^1 an dem Stickstoffatom in 1-Stellung steht. Diaryl/Heteroarylimidazole können nach den Methoden hergestellt werden, die in US-Patent Nr. 4,822,805 und in den PCT-Dokumenten WO 96/03388 und 93/14082 beschrieben sind.

Schema VII



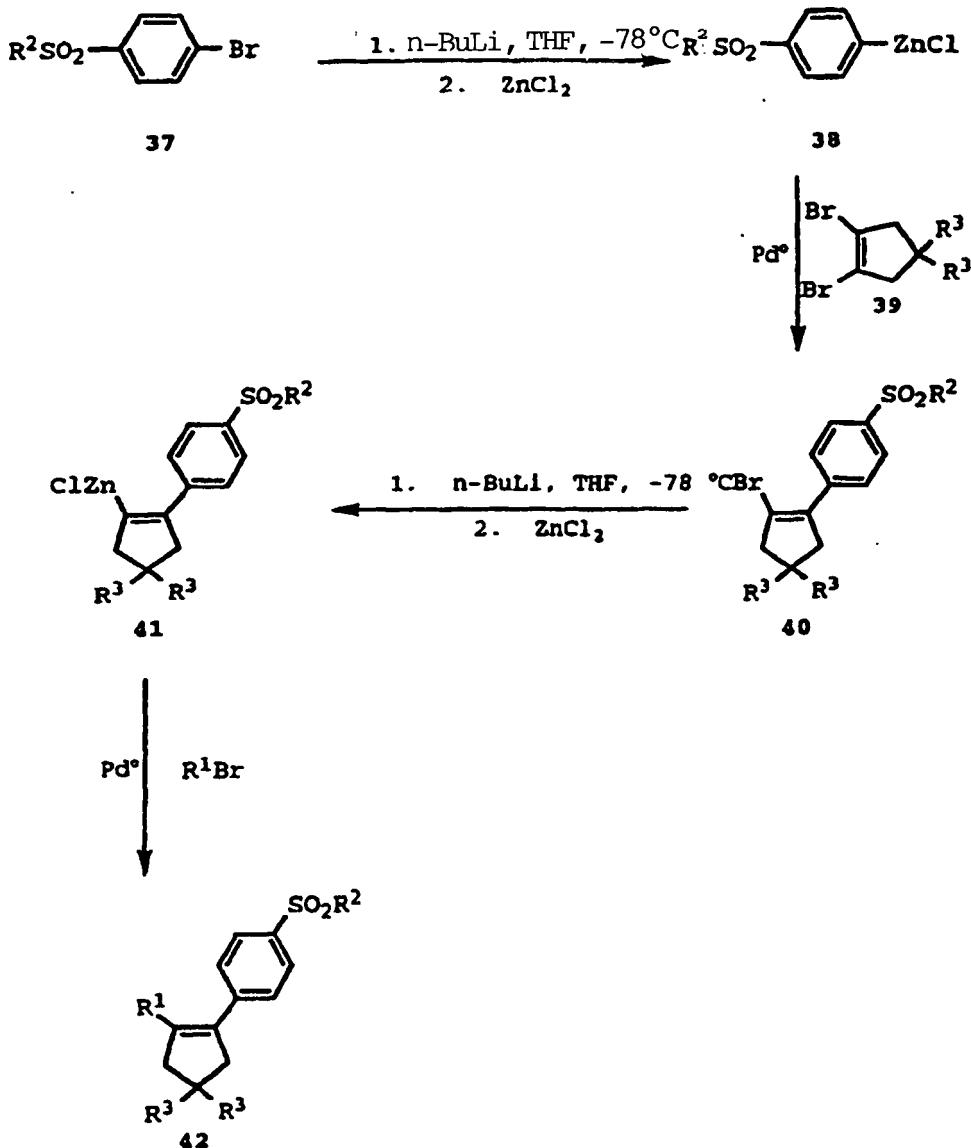
[0053] Die Cyclooxygenase-2-Hemmstoffverbindungen 36 dieser Erfindung der Rubrik Imidazol können nach der in Schema VII ausgeführten Reaktionsfolge synthetisch hergestellt werden. Aldehyd 30 kann durch Umsetzung mit einem Trialkylsilylcyanid, wie Trimethylsilylcyanid (TMSCN) in Gegenwart eines Katalysators, wie Zinkjodid (ZnI_2) oder Kaliumcyanid (KCN) zu dem geschützten Cyanohydrin 31 umgesetzt werden.

[0054] Die Umsetzung von Cyanohydrin 31 mit einer starken Base und nachfolgende Behandlung mit Benzaldehyd 32 (worin R^2 Alkyl ist) und Anwendung von Säure- und Laugenbehandlung in dieser Reihenfolge bei der Aufarbeitung ergibt Benzoin 33. Beispiele von für diese Umsetzung geeigneten starken Basen sind Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Lithiumhexamethyldisilazan. Benzoin 33 kann durch Reaktion mit einem geeigneten Oxidationsmittel, wie Wismutoxid oder Mangandioxid, oder durch eine Swern-Oxidation unter Benutzung von Dimethylsulfoxid (DMSO) und Trifluoressigsäureanhydrid, zu Benzil 34 umgesetzt werden. Benzil 34 kann durch Umsetzung des Anions von Cyanohydrin 31 mit einem substituierten Benzoësäurehalogenid direkt erhalten werden. Jegliche der Verbindungen 33 und 34 können als Zwischenprodukte für die Umsetzung zu Imidazolen 35 (worin R^2 Alkyl ist) nach chemischen Arbeitsverfahren eingesetzt werden, die den Fachleuten bekannt und von M.R. Grimmett, „Advances in Imidazole Chemistry“ in Advances in Heterocyclic Chemistry, 12, 104 (1970) beschrieben sind. Die Umsetzung von 34 zu Imidazolen 35 wird durch Reaktion mit Ammonium-

cetat und einem geeigneten Aldehyd (R^3CHO) in Essigsäure durchgeführt. Benzoin 36 kann durch Reaktion mit Formamid zu Imidazolen 38 umgesetzt werden. Ferner kann Benzoin 36 dadurch zu Imidazolen umgesetzt werden, dass man es erst mit einer geeigneten Acylgruppe (R^3CO-) acyliert und dann mit Ammoniumhydroxid behandelt. Die Fachleute erkennen, dass die Oxidation des Sulfids (worin R^2 Methyl ist) zu dem Sulfon an jeder beliebigen Stelle längs des Weges beginnend mit Verbindungen 35 und einschließlich der Oxidation der Imidazole 38 unter Benutzung z. B. von Reagenzien durchgeführt werden kann, wie Wasserstoffperoxid in Essigsäure, m-Chlorperoxybenzoësäure (MCPBA) und Kaliumperoxymonosulfat (OXONE®).

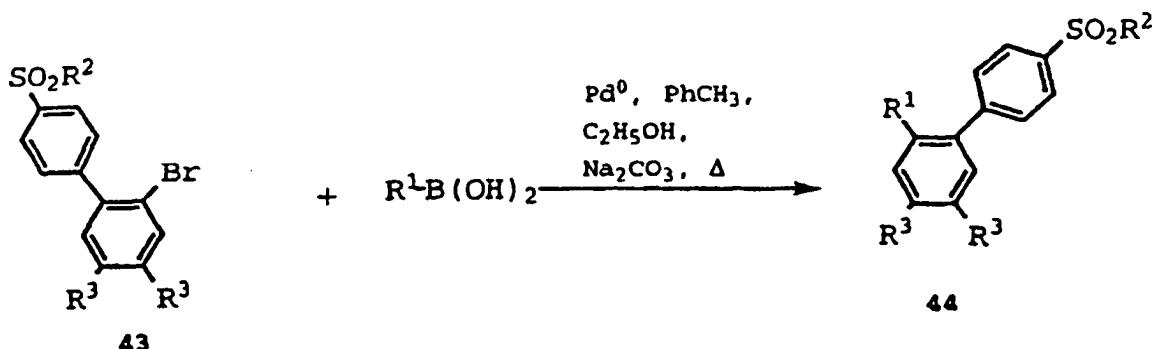
[0055] Diaryl/Heteroaryl-imidazole können durch die Methoden hergestellt werden, die in den US-Patenten Nr. 3,707,475, 4,686,231, 4,503,065, 4,472,422, 4,372,964, 4,576,958, 3,901,908, der europäischen Veröffentlichung EP 372,445 und den PCT-Dokumenten WO 95/00501 und WO 96/03387 beschrieben sind.

Schema VIII



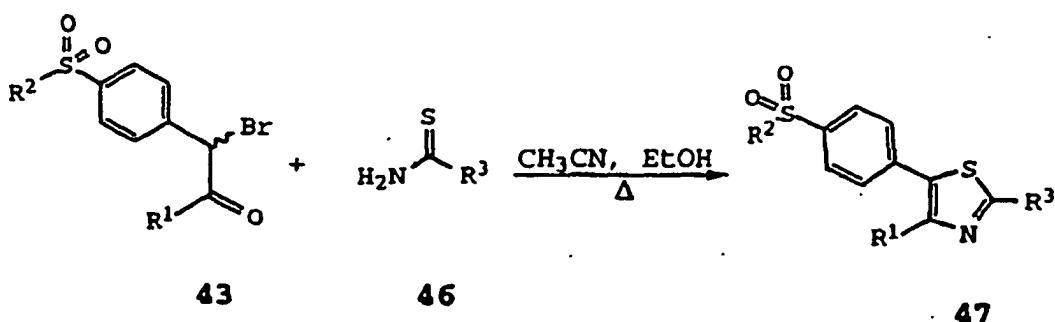
[0056] Diaryl/Heteroaryl-cyclopenten-Cyclooxygenase-2-Hemmstoffe können durch Methoden hergestellt werden, die in US-Patent Nr. 5,344,991 und PCT-Dokument WO 95/00501 beschrieben sind.

Schema IX



[0057] In ähnlicher Weise zeigt das Syntheseschema IX die Verfahrensweise zur Herstellung von 1,2-Diarylbenzol-Cyclooxygenase-2-Hemmstoffmitteln 44 aus 2-Brombiphenyl-Zwischenprodukten 43 (hergestellt ähnlich der in Syntheseschema VIII beschriebenen Verfahrensweise) und den geeigneten substituierten Phenylborsäuren. Unter Benutzung eines Kupplungsverfahrens ähnlich dem von Suzuki et al. entwickelten [Synth. Commun., 11, 513 (1981)] werden die Zwischenprodukte 43 mit den Borsäuren in Toluol/Ethanol bei Rückfluss in Gegenwart eines Pd^0 -Katalysators, z. B. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 2M Natriumcarbonat zu den entsprechenden, entzündungshemmenden 1,2-Diarylbenzol-Mitteln 44 dieser Erfindung umgesetzt. Diese Terphenyl-Verbindungen können durch die Methoden hergestellt werden, die in der schwebenden Internationalen Patentanmeldung Nr. PCT/US95/14943 (eingereicht am 29. November 1995 (WO 96/16934) beschrieben sind.

Schema X



[0058] Diaryl/Heteroarylthiazol-Cyclooxygenase-2-Hemmstoffe können durch die Methoden hergestellt werden, die in den US-Patenten Nr. 4,051,250 und 4,632,930, der europäischen Anmeldung EP 592,664 und den PCT-Dokumenten WO 95/00501 und WO 96/03392 beschrieben sind. Isothiazole können nach der Beschreibung im PCT-Dokument WO 95/00501 hergestellt werden.

[0059] Diaryl/Heteroarylpyridin-Cyclooxygenase-2-Hemmstoffe können durch die Methoden hergestellt werden, die in den US-Patenten Nr. 5,169,857, 4,011,328, 4,533,666 und in den schwebenden Internationalen Patentanmeldungen Nr. PCT/US96/01110 (WO 96/24585) und PCT/US96/01111 (WO 96/24584), die beide am 8. Februar 1996 eingereicht wurden, beschrieben sind.

[0060] Die folgenden Beispiele enthalten detaillierte Beschreibungen der Herstellungsmethoden der Kombinationen mit Verbindungen der Formel I. Diese detaillierten Beschreibungen fallen in den Schutzmfang und dienen zur beispielhaften Erläuterung der oben beschriebenen allgemeinen synthetischen Verfahrensweisen, die einen Teil der Erfindung bilden. Diese detaillierten Beschreibungen werden nur zu Erläuterungszwecken vorgelegt und sind nicht als eine Beschränkung des Erfindungsumfangs gedacht. Alle Teile sind Gewichtsteile und Temperaturen sind Celsiusgrade, wenn nichts anderes angegeben ist. Alle Verbindungen zeigten NMR-Spektren im Einklang mit den ihnen zugewiesenen Strukturen.

Beispiel 1

4-[5-(4-Chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid

Stufe 1: Herstellung von 4,4,4-Trifluoro-1-[4-(chlorophenyl)]-butan-1,3-dion

[0061] Ethyltrifluoroacetat (23,52 g, 166 mmol) wurde in Methyl-tert.-butylether (75 ml) gelöst. Der gerührten Lösung wurden 25 Gew.-% Natriummethoxid (40 ml, 177 mmol) zugesetzt. 4'-Chloroacetophenon (23,21 g, 150 mmol) wurde in Methyl-tert.-butylether (20 ml) gelöst und dem Reaktionsgemisch tropfenweise zugesetzt. Nach Rührung über Nacht (15,75 Stunden) wurde 3 N HCl (70 ml) zugegeben. Die organische Schicht wurde gesammelt, mit Salzlösung (75 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem gelb-orangenen Feststoff konzentriert. Der Feststoff wurde aus Isooctan umkristallisiert, um das Dion (31,96 g, 85 %) zu ergeben: Schmpkt. 66–67°C.

Stufe 2: Herstellung von 4-[5-(4-Chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid

[0062] 4-Sulfonamidophenylhydrazin-Hydrochlorid (982 mg, 4,4 mmol, 1,1 Äquiv.) wurde einer gerührten Lösung von 4,4,4-Trifluoro-1-[4-(chlorophenyl)]-butan-1,3-dion aus Stufe 1 (1,00 g, 4,0 mmol) in Ethanol (50 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Rückfluss erhitzt und 20 Stunden gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Der Rückstand wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem hellbraunen Feststoff konzentriert. Der Feststoff wurde aus Ethylacetat und Isooctan umkristallisiert und ergab das Pyrazol (1,28 g, 80 %): Schmpkt. 143–145°C; EI GC-MS $M^+ = 401$.

Beispiel 2

4-[5-(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid

Stufe 1: Herstellung von 3'-Fluoro-4'-methoxyacetophenon

[0063] Acetylchlorid (51,0 g, 0,65 mmol) wurde tropfenweise einer gerührten Lösung von Aluminiumchlorid (80,0 g, 0,6 mol) und Chloroform (750 ml) zugesetzt, wobei die Temperatur zwischen 5 und 10°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde vor der tropfenweisen Zugabe von 2-Fluoroanisol (62,6 g, 0,5 mol) zehn Minuten bei 5°C gerührt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 0–10°C gerührt und in Eis (1 l) gegossen. Die resultierenden Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (2×250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (2×150 ml) gewaschen, über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum auf ein Volumen von 300 ml konzentriert. Hexane wurden zugesetzt, und ein weißer Feststoff bildete sich, der durch Filtration isoliert und an Luft getrocknet wurde. Dieses Material wurde aus einem Gemisch von Dichlormethan und Hexanen umkristallisiert, um das für den Einsatz in der nächsten Stufe geeignete Material (77,2 g, 92 %) zu ergeben: Schmpkt. 92–94°C.

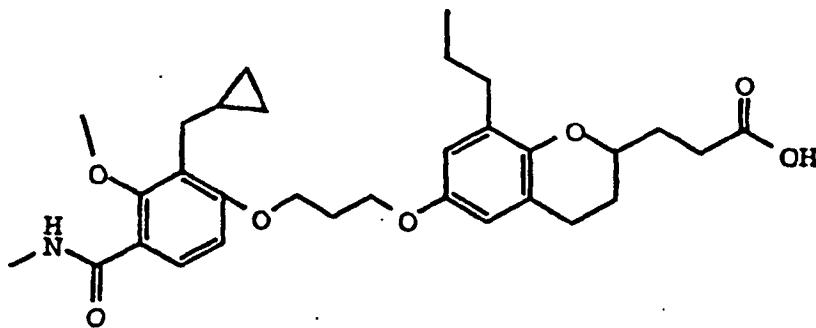
Stufe 2: Herstellung von 4,4-Difluoro-1-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-butan-1,3-dion

[0064] Ethyldifluoroacetat (4,06 g, 32,7 mmol) wurde in Methyl-tert.-butylether (50 ml) gelöst. Der gerührten Lösung wurden 25 Gew.-% Natriummethoxid (7,07 g, 32,7 mmol) und dann 3'-Fluoro-4'-methoxyacetophenon aus Stufe 1 (5,0 g, 29,7 mmol) zugesetzt. Nach 16-stündiger Rührung wurde 1N HCl (50 ml) zugegeben. Die organische Schicht wurde gesammelt und mit Wasser (2×50 ml) gewaschen, über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und Hexanen zugesetzt, um einen hellbraunen Feststoff (7,0 g, 96 %) auszufällen: Schmpkt. 70–72°C.

Stufe 3: Herstellung von 4-[5-(3-Fluoro-4-Methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid

[0065] 4,4-Difluoro-1-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)butan-1,3-dion aus Stufe 2 (7,0 g, 28,4 mmol) wurde in Ethanol (150 ml) gelöst. Dem gerührten Gemisch wurde 4-Sulfonamidophenylhydrazin-Hydrochlorid (7,4 g, 33 mmol) zugesetzt, und es wurde über Nacht (16 Stunden) unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt, und Wasser wurde zugegeben, bis langsam Kristalle erschienen. Das Produkt wurde durch Filtration isoliert und an Luft getrocknet, um das gewünschte Produkt als hellbraunen Feststoff (9,8 g, 87 %) zu ergeben: Schmpkt. 159–161°C. Anal. ber. für $C_{17}H_{14}N_3SO_3F_3$: C, 51,38; H, 3,55; N, 10,57. Gefunden: C, 51,46; H, 3,52; N, 10,63.

Beispiel 3

**[0066]**

7-[3-[2-(Cyclopropylmethyl)-3-methoxy-4[(methylamino)-carbanyl]phenoxy]propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propansäure wird wie in US-Patent Nr. 5,310,951 hergestellt.

BIOLOGISCHE BEWERTUNG

[0067] Eine Kombination aus einem Cyclooxygenase-2-Hemmstoff und einem Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten wird wie in den folgenden Tests beschrieben ausgewertet.

Transplantation und Bewertung der Transplantatabstoßung

[0068] Die angewandte Methode der Hauttransplantation wurde zuvor beschrieben [D. Steinmuller, Skin Grafting. Surgical Techniques in Immunology, Methods Enzymol. 108, 20 (1984)]. Kurz gesagt, wird eine Schwanzhaut von einer 8–12 Wochen alten männlichen B10.Br-Maus entnommen und in kalter Salzlösung aufbewahrt. Männliche C57BL/10-Mäuse werden betäubt und ihre Rücken werden rasiert. Die Rücken werden mit Alkohol abgerieben, und ein Hautstück von 1 cm² wird entfernt. Ein Hautstück von ähnlicher Größe wird aus der Schwanzhaut der B10.Br-Maus zugeschnitten und in die ausgeschnittene Fläche auf dem Rücken des Tieres C57BL/10 eingesetzt. Eine mit Vaseline beschichtete Bandage wird über das Implantat gelegt und durch einen Verband festgehalten. Verbindungen werden als Suspension in 0,5 Methylcellulose (Sigma, St. Louis, MO) und 0,025 % Tween® 20 (Sigma) hergestellt. Die Verbindungen werden durch Injektion i. p. in einem Volumen von 0,1 ml verabreicht, beginnend an dem Tag der Hautverpfanzung und weiterhin bis zur Transplantatabstoßung. Cyclosporin A (csa) wird als „Sandimmune Injection“ in einer Apotheke gekauft. Die Verbindungen werden alleine oder als Kombinationen eines COX-2 und eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten verabreicht. Die Bandagen verbleiben auf der Stelle bis 8 Tage nach der Transplantation. Dann werden sie entfernt, und die Transplantate werden täglich auf Abstoßungszeichen beobachtet. Die Abstoßung wird bestimmt durch vollständige Schwärzung oder Verschorfen der übertragenen Haut. Den Tieren werden Dosen bei einem der folgenden Dosierungsbereiche verabreicht:

Beispiel 1 @ M, W, F @ 10 mpk/Tag;

Beispiel 2 @ 30 mpk/Tag, q.d.;

Beispiel 3 @ 10 mpk/Tag, q.d.;

csa @ 5 mpk/Tag, b.d.

[0069] Die Kombinationen eines COX-2-Hemmstoffs oder der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist sollten bei einer Dosierung von etwa 10–20 mg je kg/Körpergewicht bei der Transplantatabstoßung verzögerungsaktiv sein. Die gemeinsame Verabreichung eines COX-2-Hemmstoffs oder des Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten mit einer niedrigen Dosis des immunsuppressiven Cyclosporins A sollte die Verlängerung der Transplantatüberlebensdauer vergrößern und kann bei Kombination mit Cyclosporin zusätzliche oder synergistische Wirkungen haben.

Beispiel 4

[0070] Eine Formulierung mit den folgenden Bestandteilen wird hergestellt:

700 mg eines Cyclooxygenase-2-Hemmstoffs und 700 mg eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten

Beispiel 5

[0071] Eine Formulierung mit den folgenden Bestandteilen wird hergestellt:

350 mg 4-[5-(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid und 700 mg 7-[3-[2-(Cyclopropylmethyl)-3-methoxy-4[(methylamino)carbonyl]phenoxy]propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propansäure.

[0072] Unter diese Erfindung fällt auch eine Klasse pharmazeutischer Zusammensetzungen, die die aktiven Verbindungen dieser Kombinationstherapie in Verbindung mit einem oder mehreren nicht-toxischen, pharmazeutisch zulässigen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln und/oder Hilfsstoffen (hier gemeinsam als „Träger“-Materialien bezeichnet) und gewünschtenfalls anderen aktiven Bestandteilen enthalten. Die aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auf einem geeigneten Weg verabreicht werden, vorzugsweise in der Form einer diesem Weg angepassten pharmazeutischen Zusammensetzung und in einer für die beabsichtigte Behandlung wirksamen Dosis. Die aktiven Verbindungen und Zusammensetzungen können beispielsweise oral, intravasculär, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär oder örtlich verabreicht werden.

[0073] Zur oralen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung z. B. in der Form einer Tablette, Kapsel, Suspension oder Flüssigkeit sein. Die pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise in der Form einer Dosierungseinheit hergestellt, die eine spezielle Menge des aktiven Bestandteils enthält. Beispiele solcher Dosierungseinheiten sind Tabletten oder Kapseln. Der aktive Bestandteil kann auch durch Injektion als eine Zusammensetzung verabreicht werden, in der z. B. Salzlösung, Dextrose oder Wasser als ein geeigneter Träger dienen kann.

[0074] Die Menge der therapeutisch aktiven Verbindungen, die verabreicht werden, und die geregelte Dosierungsweise zur Behandlung eines Krankheitszustandes mit den Verbindungen und/oder Zusammensetzungen dieser Erfindung hängen von verschiedenen Faktoren ab, einschließlich dem Alter, Gewicht, Geschlecht, medizinischen Zustand des Patienten, der Schwere der Erkrankung, dem Weg und der Häufigkeit der Verabreichung und der speziellen angewandten Verbindung, und kann daher stark variieren. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können aktive Bestandteile in dem Bereich von etwa 0, 1 bis 2000 mg, vorzugsweise in dem Bereich von etwa 0,5 bis 500 mg und insbesondere zwischen etwa 1 und 100 mg enthalten. Eine tägliche Dosis von etwa 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise zwischen etwa 0,05 und etwa 20 mg/kg Körpergewicht und insbesondere zwischen etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht kann angemessen sein. Die tägliche Dosis kann in einer bis vier Dosen je Tag verabreicht werden.

[0075] Im Fall von Psoriasis und anderen Hautzuständen kann es bevorzugt sein, ein örtliches Präparat der Verbindungen dieser Erfindung zumindest 2 bis 4 × pro Tag auf die befallene Fläche aufzubringen.

[0076] Für Erkrankungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z. B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als eine örtliche Salbe oder Creme angewendet, oder als ein Zäpfchen, das die aktiven Bestandteile in einer Gesamtmenge von z. B. 0,075 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,2 bis 20 Gew.-% und insbesondere 0,9 bis 15 Gew.-% enthält. Bei der Formulierung in einer Salbe können die aktiven Bestandteile mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Salbengrundlage zur Anwendung kommen. Alternativ können die aktiven Bestandteile in einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremegrundlage formuliert werden. Wenn gewünscht, kann die wässrige Phase der Cremegrundlage z. B. wenigstens 30 Gew.-% eines mehrwertigen Alkohols enthalten, wie Propylenglykol, Butan-1,3-diol, Mannit, Sorbit, Glycerin, Polyethylenglykol und deren Gemische. Die örtliche Formulierung kann wunschgemäß eine Verbindung enthalten, die die Absorption oder Durchdringung des aktiven Bestandteils durch die Haut oder andere befallene Flächen verstärkt. Beispiele für solche Hautdurchdringungsverstärker umfassen Dimethylsulfoxid und verwandte Analoga. Die Verbindungen dieser Erfindung können auch durch eine transdermale Vorrichtung verabreicht werden. Bevorzugt erfolgt die örtliche Verabreichung unter Benutzung eines Pflasters nach Art eines Reservoirs und einer porösen Membran oder einer festen Matrix. In jedem Falle wird das aktive Mittel kontinuierlich aus dem Reservoir oder aus Mikrokapseln durch eine Membran in das für das aktive Mittel durchlässige Heftpflaster geliefert, das mit der Haut oder Schleimhaut des Empfängers in Kontakt ist. Wenn das aktive Mittel durch die Haut absorbiert wird, wird ein kontrollierter und vorbestimmter Strom des aktiven Mittels dem Empfänger verabreicht. Im Falle von Mikrokapseln kann das einkapselnde Mittel auch als die Membran fungieren.

[0077] Die ölige Phase der Emulsionen dieser Erfindung kann in bekannter Weise aus bekannten Bestandteilen bestehen. Wenngleich die Phase nur einen Emulgator enthalten kann, kann sie ein Gemisch aus wenigstens einem Emulgator mit einem Fett oder einem Öl oder mit einem Fett und einem Öl enthalten. Vorzugsweise ist ein hydrophiler Emulgator zusammen mit einem lipophilen Emulgator enthalten, der als Stabilisator wirkt. Vorzugsweise sind auch ein Öl und ein Fett enthalten. Der bzw. die Emulgator(en) bilden zusammen mit oder ohne Stabilisator(en) das sogenannte Emulgierwachs, und das Wachs bildet zusammen mit dem Öl und Fett die sogenannte emulgierende Salbengrundlage, die die ölige dispergierte Phase der Cremeformulierungen bil-

det. Emulgatoren und Emulsionsstabilisatoren, die sich für den Einsatz in den Formulierungen der vorliegenden Erfindung eignen, umfassen unter anderem Tween 60, Span 80, Cetostearylalkohol, Myristylalkohol, Glycerinmonostearat und Natriumlaurysulfat.

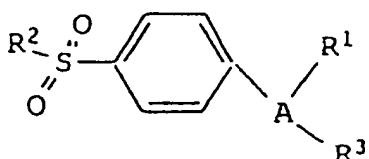
[0078] Die Wahl geeigneter Öle und Fette für die Formulierung beruht auf der Erreichung der gewünschten kosmetischen Eigenschaften, da die Löslichkeit der aktiven Verbindung in den meisten Ölen, die in pharmazeutischen Emulsionsformulierungen wahrscheinlich zu gebrauchen sind, sehr gering ist. So sollte die Creme vorzugsweise ein nicht fettiges, nicht färbendes und abwaschbares Produkt mit geeigneter Konsistenz sein, um Auslaufen aus Tuben und anderen Behältern zu vermeiden. Gerad- oder verzweigtkettige mono- oder dibasische Alkylester, wie Diisoadipat, Isocetylstearat, Propylenglycoldiester von Kokosfettsäuren, Isopropylmyristat, Decyloleat, Isopropylpalmitat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat oder eine Mischung verzweigtkettiger Ester können verwendet werden. Diese können je nach den geforderten Eigenschaften alleine oder in Kombination verwendet werden. Alternativ können Lipide mit hohem Schmelzpunkt, wie weißes Weichparaffin und/oder flüssiges Paraffin oder andere Mineralöle eingesetzt werden.

[0079] Formulierungen, die zur örtlichen Anwendung am Auge geeignet sind, umfassen auch Augentropfen, in denen die aktiven Bestandteile in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wässrigen Lösungsmittel für die aktiven Bestandteile gelöst oder suspendiert sind. Die entzündungshemmenden aktiven Bestandteile liegen vorzugsweise in diesen Formulierungen in einer Konzentration von 0,5 bis 20 Gew.-%, mit Vorteil von 0,5 bis 10 Gew.-% und insbesondere etwa 1,5 Gew.-% vor.

[0080] Zu therapeutischen Zwecken sind die aktiven Verbindungen dieser Kombinationserfindung gewöhnlich mit einem oder mehreren, für den angezeigten Verabreichungsweg geeigneten Hilfsstoffen kombiniert. Bei Verabreichung per os können die Verbindungen mit Lactose, Sucrose, Stärkepulver, Celluloseestern von Alkansäuren, Cellulosealkylestern, Talkum, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Natrium- und Calciumsalzen von Phosphor- und Schwefelsäure, Gelatine, Akaziengummi, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon und/oder Polyvinylalkohol gemischt und dann zur bequemen Verabreichung tablettiert oder eingekapselt sein. Diese Kapseln oder Tabletten können eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung enthalten, wie sie in einer Dispersion der aktiven Verbindung in Hydroxypropylmethylcellulose geschaffen werden kann. Formulierungen für die parenterale Verabreichung können in der Form von wässrigen oder nicht-wässrigen isotonischen sterilen Injektionslösungen oder -suspensionen vorliegen. Diese Lösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern oder Granulaten mit einem oder mehreren der Träger oder Verdünnungsmittel hergestellt werden, die für den Einsatz in den Formulierungen für orale Verabreichung erwähnt wurden. Die Verbindungen können in Wasser, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethanol, Maisöl, Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Sesamöl, Benzylalkohol, Natriumchlorid und/oder verschiedenen Puffern gelöst werden. Andere Hilfsstoffe und Verabreichungsarten sind in der pharmazeutischen Wissenschaft gut und weithin bekannt.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten und eines Cyclooxygenase-2-Inhibitors, ausgewählt unter Dupont Dup 697, Taisho NS-398, Meloxicam, Flosulide und Verbindungen der Formel I



worin A ein 5- oder 6-gliedriger Ringsubstituent ist, der unter partiell ungesättigten oder ungesättigten heterocyclischen und carbocyclischen Ringen ausgewählt ist;

worin R¹ wenigstens ein unter Heterocyclo, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl ausgewählter Substituent ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, Hydroxyalkyl, Haloalkoxy, Amino, Alkylamino, Arylamino, Nitro, Alkoxyalkyl, Alkylsulfinyl, Halo, Alkoxy und Alkylthio;

worin R² unter Alkyl und Amino ausgewählt ist; und

worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Halo, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Oxo, Cyano, Carboxyl, Cyanoalkyl, Heterocycloxy, Alkyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Cycloalkyl, Aryl, Haloalkyl, Heterocyclo, Cycloalkenyl, Aralkyl, Heterocycloalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy carbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Aralkenyl, Alkoxyalkyl, Arylthioalkyl, Aryloxyalkyl, Aralkylthioalkyl, Aralkoxyalkyl, Alkoxy aralkoxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylaminocarbonyl, N-Arylaminocarbonyl, N-Alkyl-N-arylamino-carbonyl, Alkylaminocarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkylamino, N-Aryl amino, N-Alkylamino, N-Alkyl-N-aralky-

larnino, N-Alkyl-N-arylamino, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, N-Arylaminoalkyl, N-Aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-arylaminoalkyl, Aryloxy, Aralkoxy, Arylthio, Aralkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, N-Arylaminosulfonyl, Arylsulfonyl, N-Alkyl-N-arylaminosulfonyl; oder ihres pharmazeutisch zulässigen Salzes zur Herstellung eines Heilmittels zur Unterdrückung einer akuten oder verzögerten Immun-Überempfindlichkeitsreaktion in einem Patienten.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei der der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist und der Cyclooxygenase-2-Inhibitor aufeinanderfolgend verabreicht werden.

3. Verwendung nach Anspruch 1, bei der der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist und der Cyclooxygenase-2-Inhibitor im wesentlichen gleichzeitig verabreicht werden.

4. Verwendung nach Anspruch 1, bei der der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist ausgewählt ist unter Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-4057, Terumo TMK-688, Boehringer Ingelheim BI-RM-270, Lilly LY 213024, Lilly LY 264086, Lilly LY 292728, Ono ONO LB457, Pfizer 105696, Perdue Frederick PF 10042, Rhone-Poulenc Rorer RP 66153, SmithKline Beecham SB-201146, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Searle SC-53228, Sumitomo SM 15178, American Home Products WAY 121006, Bayer Bay-o-8276; Warner-Lambert CI-987, Warner-Lambert CI-987BPC-15LY 223982, Lilly LY 233569, Lilly LY-255283, MacroNex MNX-160, Merck and Co. MK-591, Merck and Co. MK-886, Ono ONO-LB-448, Purdue Frederick PF-5901, Rhone-Poulenc Rorer RG 14893, Rhone-Poulenc Rorer RP 66364, Rhone-Poulenc Rorer RP 69698, Shionogi S-2474, Searle SC-41930, Searle SC-50505, Searle SC-51146, Searle SC-52798, SmithKline Beecham SK&F-104493, Leo Denmark SR-2566, Tanabe T-757 und Teijin TEI-1338.

5. Verwendung nach Anspruch 4, bei der der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist ausgewählt ist unter Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-4057, Terumo TMK-688, Boehringer Ingelheim BI-RM-270, Lilly LY 213024, Lilly LY 264086, Lilly LY 292728, Ono ONO LB457, Pfizer 105696, Perdue Frederick PF 10042, Rhone-Poulenc Rorer RP 66153, SmithKline Beecham SB-201146, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Searle SC-53228, Shionogi S-2472, Searle SC-52798, Leo Denmark SR-2566, Tanabe T-757, Sumitomo SM 15178 und American Home Products WAY 121006.

6. Verwendung nach Anspruch 5, bei der der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist ausgewählt ist unter Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-4057, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Pfizer 105696 und Terumo TMK-688.

7. Verwendung nach Anspruch 1,
worin A unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Dihydrofuryl, Imidazolyl und Pyrazolyl ausgewählt ist;
worin R¹ unter 5- und 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Cycloalkyl, niederem Cycloalkenyl und unter Phenyl, Biphenyl und Naphthyl ausgewähltem Aryl ausgewählt ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter niederem Alkyl, niederem Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxycarbonyl, Hydroxyl, niederem Hydroxyalkyl, niederem Haloalkoxy, Amino, niederem Alkylamino, Phenylamino, Nitro, niederem Alkoxyalkyl, niederem Alkylsulfinyl, Halo, niederem Alkoxy und niederem Alkylthio;

worin R² Amino ist; und

worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Oxo, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxycarbonyl, niederem Carboxyalkyl, niederem Cyanoalkyl, Halo, niederem Alkyl, niederem Alkyloxy, niederem Cycloalkyl, Phenyl, niederem Haloalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Hydroxyalkyl, niederem Aralkyl, Acyl, Phenylcarbonyl, niederem Alkoxyalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryloxy, Aminocarbonyl, niederem Alkylaminocarbonyl, niederem Alkylamino, niederem Aminoalkyl, niederem Alkylaminoalkyl, Phenoxy und niederem Aralkoxy; oder ihres pharmazeutisch zulässigen Salzes.

8. Verwendung nach Anspruch 7,
worin A unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl und Pyrazolyl ausgewählt ist;
worin R¹ Phenyl ist, das in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, Pentafluoroethyl, Heptafluoropropyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl, Dichloropropyl, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Trifluoromethoxy, Amino, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino,

N-Ethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Butylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Nitro, Methoxymethyl, Methylsulfonyl, Fluoro, Chloro, Bromo, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, n-Butoxy, Pentoxy und Methylthio; worin R² Amino ist; und

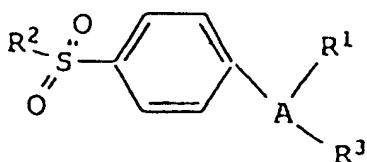
worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Oxo, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Carboxypropyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Cyanomethyl, Fluoro, Chloro, Bromo, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, Pentafluoroethyl, Heptafluoropropyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl, Dichloropropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, n-Butoxy, Pentoxy, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Furyl, Pyrazinyl, Hydroxymethyl, Hydroxypropyl, Benzyl, Formyl, Phenylcarbonyl, Methoxymethyl, Furylmethoxy, Aminocarbonyl, N-Methylaminocarbonyl, N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Butylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Aminomethyl, N,N-Dimethylaminomethyl, N-Methyl-N-ethylaminomethyl, Benzyloxy und Phenoxy; oder ihres pharmazeutisch zulässigen Salzes.

9. Verwendung nach Anspruch 8, bei der der Cyclooxygenase-2-Inhibitor ausgewählt ist unter Verbindungen, ihren Arzneimittelvorstufen und ihren pharmazeutisch zulässigen Salzen der Gruppe, bestehend aus 3-(3,4-Difluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(5H)-furanon; 3-Phenyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(5H)-furanon; 4-[5-(4-Chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid; 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid; 4-[5-(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid; 3-[1-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridin; 2-Methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridin; 4-[2-(5-Methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzolsulfonamid; 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzolsulfonamid; 4-[5-Hydroxyethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzolsulfonamid; [2-Trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzolsulfonamid; 4-[2-Methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzolsulfonamid; und 4-[5-(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl)-4-oxazolyl]benzolsulfonamid.

10. Verwendung nach Anspruch 1, ferner gekennzeichnet durch Unterdrückung einer Immunreaktion in einem Patienten, der für die Abstoßung eines dem Patienten transplantierten Organs empfindlich ist oder an ihr leidet; einer Autoimmunkrankheit oder eines Zustands, der Autoimmunreaktionsfähigkeiten oder -reaktionen unterliegt; einer Transplantatgegen-Empfänger-Reaktion; einer von allergischer Rhinitis verschiedenen Allergie; einer Atemweg-Überempfindlichkeit; eines septischen Schocks; einer autoimmunen Thyroiditis; einer Basedowschen Krankheit; einer autoimmunen Hämolyseanämie; einer autoimmunen Thrombozytopenie Purpura; einer gemischten Bindegewebserkrankung; der idiopathischen Addisonschen Krankheit; des Sjogren'schen Syndroms; der Nesselsucht, einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion oder einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion; des Goodpastureschen Syndroms; der hämolytischen Anämie; der Kontaktdermatitis; des Granuloms; der durch Antikörper induzierten Thrombozytopenie; der Überempfindlichkeitspneumonitis; der Glomerulonephritis; der Encephalomyelitis oder der Meningitis.

11. Kombination, die eine therapeutisch wirksame Menge eines Cyclooxygenase-2-Inhibitors, eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten und eines immununterdrückenden Arzneimittels enthält, das unter antiprologerativen Mitteln, antientzündlich wirkenden Verbindungen und Inhibitoren der Leukozytenaktivierung ausgewählt ist.

12. Kombination des Anspruchs 11, bei der der Cyclooxygenase-2-Inhibitor ausgewählt ist unter Dupont Dup-697, Taisho NS-398, Meloxicam, Flosulide und Verbindungen der Formel I



worin A ein 5- oder 6-gliedriger Ringsubstituent ist, der unter partiell ungesättigten oder ungesättigten heterocyclischen und carbocyclischen Ringen ausgewählt ist;

worin R¹ wenigstens ein unter Heterocyclo, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl ausgewählter Substituent ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, Hydroxyalkyl, Haloalkoxy,

Amino, Alkylamino, Arylamino, Nitro, Alkoxyalkyl, Alkylsulfinyl, Halo, Alkoxy und Alkylthio; worin R² unter Alkyl und Amino ausgewählt ist; und worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Halo, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Oxo, Cyano, Carboxyl, Cyanoalkyl, Heterocyclooxy, Alkyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Cycloalkyl, Aryl, Haloalkyl, Heterocyclo, Cycloalkenyl, Aralkyl, Heterocycloalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy carbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Aralkenyl, Alkoxyalkyl, Arylthioalkyl, Aryloxyalkyl, Aralkylthioalkyl, Aralkoxyalkyl, Alkoxyaralkoxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylaminocarbonyl, N-Arylaminocarbonyl, N-Alkyl-N-arylamino carbonyl, Alkylaminocarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkylamino, N-Arylamino, N-Aralkylamino, N-Alkyl-N-aralkylamino, N-Alkyl-N-arylamino, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, N-Aryl aminoalkyl, N-Aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-arylaminoalkyl, Aryloxy, Aralkoxy, Arylthio, Aralkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, N-Arylaminosulfonyl, Arylsulfonyl, N-Alkyl-N-arylamino sulfonyl; oder ihrem pharmazeutisch zulässigen Salz.

13. Kombination des Anspruchs 11, bei der der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist ausgewählt ist unter Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-29311T, Ono ONO-4057, Terumo TMK-688, Boehringer Ingelheim BI-RM-270, Lilly LY 213024, Lilly LY 264086, Lilly LY 292728, Ono ONO LB457, Pfizer 105696, Perdue Frederick PF 10042, Rhone-Poulenc Rorer RP 66153, SmithKline Beecham SB-201146, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Searle SC-53228, Shionogi S-2474, Searle SC-52798, Leo Denmark SR-2566, Tanabe T-757, Sumitomo SM 15178 und American Home Products WAY 121006.

14. Kombination des Anspruchs 13, bei der der Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonist ausgewählt ist unter Calcitriol, Ontazolast, Bayer Bay-x-1005, Ciba-Geigy CGS-25019C, Ebselen, Leo Denmark ETH-615, Lilly LY-293111, Ono ONO-4057, SmithKline Beecham SB-201993, SmithKline Beecham SB-209247, Warner-Lambert BPC-15, Pfizer 105696, Shionogi S-2474, Searle SC-52798, Leo Denmark SR-2566, Tanabe T-757 und Terumo TMK-688.

15. Kombination des Anspruchs 12,
worin A unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, Dihydrofuryl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Cyclopentenyl, Phenyl und Pyridyl ausgewählt ist;
worin R¹ unter 5- und 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Cycloalkyl, niederem Cycloalkenyl und unter Phenyl, Biphenyl und Naphthyl ausgewähltem Aryl ausgewählt ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter niederem Alkyl, niederem Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, niederem Hydroxyalkyl, niederem Haloalkoxy, Amino, niederem Alkylamino, Phenylamino, Nitro, niederem Alkoxyalkyl, niederem Alkylsulfinyl, Halo, niederem Alkoxy und niederem Alkylthio;
worin R² unter niederem Alkyl und Amino ausgewählt ist; und
worin R³ ein Rest ist, ausgewählt unter Halo, niederem Alkyl, Oxo, Cyano, Carboxyl, niederem Cyanoalkyl, Heteroaryloxy, niederem Alkyloxy, niederem Cycloalkyl, Phenyl, niederem Haloalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Hydroxyalkyl, niederem Aralkyl, Acyl, Phenylcarbonyl, niederem Alkoxyalkyl, Heteroaryloxy, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylamino, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Aryloxy und Aralkoxy;
oder ihrem pharmazeutisch zulässigen Salz.

16. Kombination des Anspruchs 15,
worin A unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Dihydrofuryl, Imidazolyl und Pyrazolyl ausgewählt ist;
worin R¹ unter 5- und 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Cycloalkyl, niederem Cycloalkenyl und unter Phenyl, Biphenyl und Naphthyl ausgewähltem Aryl ausgewählt ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter niederem Alkyl, niederem Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, niederem Hydroxyalkyl, niederem Haloalkoxy, Amino, niederem Alkylamino, Phenylamino, Nitro, niederem Alkoxyalkyl, niederem Alkylsulfinyl, Halo, niederem Alkoxy und niederem Alkylthio;
worin R² Amino ist; und
worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Oxo, Cyano, Carboxyl, niederem Alkoxy carbonyl, niederem Carboxyalkyl, niederem Cyanoalkyl, Halo, niederem Alkyl, niederem Alkyloxy, niederem Cycloalkyl, Phenyl, niederem Haloalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclo, niederem Hydroxyalkyl, niederem Aralkyl, Acyl, Phenylcarbonyl, niederem Alkoxyalkyl, 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryloxy, Aminocarbonyl, niederem Alkylaminocarbonyl, niederem Alkylamino, niederem Aminoalkyl, niederem Alkylaminoalkyl, Phenoxy und niederem Aralkoxy; oder ihrem pharmazeutisch zulässigen Salz.

17. Kombination des Anspruchs 16,

worin A unter Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl und Pyrazolyl ausgewählt ist;

worin R¹ Phenyl ist, das in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, Pentafluoroethyl, Heptafluoropropyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl, Dichloropropyl, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Trifluoromethoxy, Amino, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Butylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Nitro, Methoxymethyl, Methylsulfonyl, Fluoro, Chloro, Bromo, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, n-Butoxy, Pentoxy und Methylthio;

worin R² Amino ist; und

worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Oxo, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Carboxypropyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Cyanomethyl, Fluoro, Chloro, Bromo, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, Pentafluoroethyl, Heptafluoropropyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Difluoropropyl, Dichloroethyl, Dichloropropyl, Cyano, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Trifluoromethoxy, Amino, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Butylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Nitro, Methoxymethyl, Methylsulfonyl, Fluoro, Chloro, Bromo, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, n-Butoxy, Pentoxy und Methylthio;

oder ihr pharmazeutisch zulässiges Salz.

18. Kombination des Anspruchs 17, bei der der Cyclooxygenase-2-Inhibitor ausgewählt ist unter Verbindungen, ihren Arzneimittelvorstufen und ihren pharmazeutisch zulässigen Salzen der Gruppe bestehend aus 3-(3,4-Difluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(5H)-furanon;

3-Phenyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(5H)-furanon;

4-[5-(4-Chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid;

4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid;

4-[5-(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid;

3-[1-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridin;

2-Methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridin;

4-[2-(5-Methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzolsulfonamid;

4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzolsulfonamid;

4-[5-Hydroxyethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzolsulfonamid;

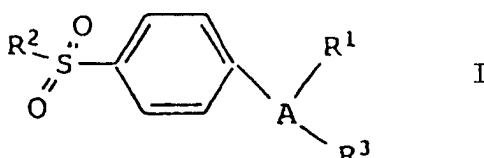
[2-Trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzolsulfonamid;

4-[2-Methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzolsulfonamid; und

4-[5-(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl)-4-oxazolyl]benzolsulfonamid.

19. Zusammensetzung des Anspruchs 11, in der der Inhibitor der Leukozytenaktivierung ein Cyclosporin ist.

20. Zusammensetzung des Anspruchs 19, in der das Cyclosporin Cyclosporin A ist.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einer therapeutisch wirksamen Menge eines Leukotrien-B₄-Rezeptor-Antagonisten, einem Cyclosporin und einem Cyclooxygenase-2-Inhibitor, ausgewählt unter Dupont Dup-697, Taisho NS-398, Meloxicam, Flosulide und Verbindungen der Formel I

worin A ein 5- oder 6-gliedriger Ringsubstituent ist, der unter partiell ungesättigten oder ungesättigten heterocyclischen und carbocyclischen Ringen ausgewählt ist;

worin R¹ wenigstens ein unter Heterocyclo, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl ausgewählter Substituent ist, worin R¹ in einer substitutionsfähigen Stellung wahlweise mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Haloalkyl, Cyano, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Hydroxyl, Hydroxalkyl, Haloalkoxy, Amino, Alkylamino, Arylamino, Nitro, Alkoxyalkyl, Alkylsulfinyl, Halo, Alkoxy und Alkylthio;

worin R² unter Alkyl und Amino ausgewählt ist; und

worin R³ ein Rest ist, der ausgewählt ist unter Halo, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Oxo, Cyano, Carboxyl, Cyanoalkyl,

Heterocycloxy, Alkyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Cycloalkyl, Aryl, Haloalkyl, Heterocyclo, Cycloalkenyl, Aralkyl, Heterocycloalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy carbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Aralkenyl, Alkoxyalkyl, Arylthioalkyl, Aryloxyalkyl, Aralkylthioalkyl, Aralkoxyalkyl, Alkoxyaralkoxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, 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, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, N-Aryl aminoalkyl, N-Aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-aralkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-aryl aminoalkyl, Aryloxy, Aralkoxy, Arylthio, Aralkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, N-Arylaminosulfonyl, Arylsulfonyl, N-Alkyl-N-arylaminosulfonyl; oder ihrem pharmazeutisch zulässigen Salz.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen