

Даний винахід відносить до галузі попередження серцево-судинних розладів. Більш точно, винахід відноситься до застосування інгібіторів циклооксигенази-2 або їхніх похідних для попередження серцево-судинних розладів, у тому числі атеросклерозу.

Простагландини грають головну роль при запальних процесах, і інгібування вироблення простагландинів, зокрема, вироблення PGG_2 , PGH_2 і PGE_2 , є звичайною ціллю розробки протизапальних лікарських засобів. Проте звичайні нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ), що виявляють активність у відношенні індукованих простагландинами больових відчуттів і набряків, пов'язаних із запальним процесом, активні також і у відношенні впливу на інші процеси, регульовані простагландинами, але не пов'язані з запаленням. Таким чином, застосування найбільше поширених НСПЗЗ у великих дозах може викликати сильні побічні ефекти, у тому числі небезпечні для життя виразки, що обмежує їхній терапевтичний потенціал. Альтернативою НСПЗЗ є застосування кортикостероїдів, що також викликають сильні негативні ефекти, особливо у випадках тривалого лікування.

Виявлено, що НСПЗЗ запобігають виробленню простагландинів шляхом інгібування ферментів, що беруть участь в реакціях перетворення арахідонової кислоти в простагландини в організмі людини, у тому числі ферменту, що має назву циклооксигеназа (ЦОГ). Недавнє відкриття індукованого ферменту, пов'язаного з запаленнями (названого "циклооксигеназою-2 (ЦОГ-2)" або "Простагландин G/H-синтазою її") указує на практично досяжну мішень для інгібування, що забезпечує більш ефективне придушення запалення і зм'якшення побічних ефектів.

Останнім часом стає більш зрозумілою роль запальних процесів у серцево-судинних розладах. Рідкер і ін. (Ridker et al., New Eng. J. Med. 336, 973-9 (1997)) описують можливу роль запалення в серцево-судинних розладах. Дж. Бойль (J. Boyle, J. Path. 181, 93-9 (1997)) описує зв'язок між розривом бляшок і атеросклеротичним запаленням.

З'єднання, що селективно інгібують циклооксигеназу-2, описані в патентах США №№5,380,738, 5,344,991, 5,393,790, 5,434,178, 5,474,995, 5,510,368 і в документах WO96/06840, WO96/03388, WO96/03387, WO96/19469, WO96/25405, WO95/15316, WO94/15932, WO94/27980, WO95/00501, WO94/13635, WO94/20480 і WO94/26731.

[Піразол-1-іл]бензолсульфаміди описані як інгібітори циклооксигенази-2, і їхня перспективність для лікування запальних процесів, артриту і больових симптомів із мінімальними побічними ефектами доведена як у доклінічних, так і в клінічних дослідженнях. Їхнє застосування для лікування запальних процесів при судинних захворюваннях описано в патенті США №5,466,823. Проте їхнє використання для попередження захворювань, пов'язаних із серцево-судинними розладами, дотепер не описане.

Даний винахід спрямований на застосування інгібіторів циклооксигенази-2 для попередження серцево-судинних розладів, пов'язаних із запальними процесами. Більш точно, воно відноситься до застосування інгібіторів циклооксигенази-2 або їхніх похідних для попередження захворювань серцево-судинної системи.

Даний винахід передбачає спосіб попередження серцево-судинних розладів у пацієнтів, що потребують такого попередження. Спосіб включає лікування пацієнта терапевтично ефективною кількістю інгібітору циклооксигенази-2 або похідного або фармацевтично прийнятної солі такого інгібітору.

Вищезгаданий засіб може бути корисним при попередженні серцево-судинних розладів у пацієнта, пов'язаних із запальними процесами, але не обмежений такими випадками. Спосіб може бути корисним для попередження захворювання коронарних артерій, аневризм, артеріосклерозу, атеросклерозу, у тому числі атеросклерозу серцевих трансплантатів, інфаркту міокарда, емболій, серцевих нападів, тромбозу, у тому числі венозного тромбозу, стенокардії, у тому числі нестаціонарної стенокардії, запалень коронарних бляшок, інфекційних запалень, у тому числі запалень, що викликаються хламідіями, запалень вірусної етіології, а також запалень, пов'язаних із хірургічними втручаннями, наприклад, із трансплантацією, у тому числі аорто-коронарним шунтуванням; з операціями по відновленню судин, у тому числі ангіопластикой; з установкою розширювачів (стентів), ендартеректомією і з іншими втручаннями, що зачіпають артерії, вени і капіляри.

Термін "попередження" охоплює або запобігання виникнення в пацієнта явних клінічних симптомів серцево-судинних розладів узагалі, або запобігання настання явної передклінічної стадії серцево-судинного розладу. Термін охоплює також профілактичне лікування пацієнтів, що входять у групи ризику розвитку серцево-судинного розладу.

Термін "терапевтично ефективна" відноситься до кількості будь-якого агента, що забезпечує досягнення полегшення тяжкості розладу і зниження частоти нападів у процесі лікування кожним агентом за умови відсутності негативних побічних ефектів, звичайно пов'язаних з альтернативними способами лікування.

Термін "пацієнт" стосовно до цілей лікування відноситься до будь-якої людини або тварини, сприйнятливої до будь-якого з відомих серцево-судинних розладів, а переважно відноситься до людини. Пацієнт може піддаватися ризику унаслідок певного режиму харчування, впливу бактеріальної або вірусної інфекції, присутності звичайних передумов до захворювання, генетичної схильності до серцево-судинних розладів тощо.

Для цілей вищезгаданого способу поняття серцево-судинного розладу охоплює розлади, про які відомо, що вони містять запальну компоненту, і такі, у розвитку яких посередником є циклооксигеназа-2, проте значення поняття не обмежується такими розладами.

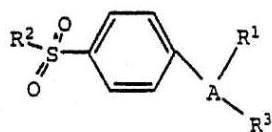
Інгібітори циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, застосовувані для попередження серцево-судинних розладів, можуть інгібувати активність ферменту по різноманітних механізмах. Як приклад зазначимо, що інгібітори, застосовувані в способах, описаних тут, можуть блокувати активність ферменту безпосередньо, діючи як субстрат ферменту. Застосування селективних інгібіторів циклооксигенази-2 має значну перевагу, що полягає в тому, що при цьому зводяться до мінімуму побічні впливи на слизову шлунка, що можуть мати місце при застосуванні неселективних НСПЗЗ, особливо у випадках тривалого застосування в профілактичних цілях.

Термін "інгібітор циклооксигенази-2" означає сполуку, здатну інгібувати циклооксигеназу-2 без істотного інгібування активності циклооксигенази-1. Переважно термін охоплює сполуки, що мають значення IC_{50} стосовно циклооксигенази-2 менше приблизно 0,2 мкМ, а також що мають відношення селективності по циклооксигеназі-2 до селективності по циклооксигеназі-1 не менше 50, більш переважно - не менше 100. Ще більш переважно, щоб сполуки мали значення IC_{50} стосовно циклооксигенази-1 не менше приблизно 1 мкМ, більш переважно — не менше 10 мкМ.

Спосіб відповідно до даного винаходу відноситься до застосування інгібіторів циклооксигенази-2 або їхніх похідних для попередження серцево-судинних розладів, пов'язаних із запальними процесами. У кращих варіантах здійснення винаходу інгібітор циклооксигенази-2 вибирають із таких препаратів: мелоксикам (фірми

Boeringer Ingelheim), німесулід (фірми Helsinn), МК-966 (фірми Merck & Co), L-783003 (фірми Merck & Co), T-614 (фірми Toyota), D-1367 (фірми Chiroscience), L-748731 (фірми Merck & Co), CT3 (фірми Atlantic Pharmaceutical), CGP-28238 (фірми Novartis), BF-389 (фірми Biofor), GR-253035 (фірми Glaxo Wellcome), (E)-4-(1,3-бис-(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)корична кислота (фірми Glaxo Wellcome), L-745337 (фірми Merck & Co) і сполук формули I

6



I

де А-замісник, вибраний із групи, що включає частково ненасичений або ненасичений гетероциклілі і частково ненасичену або ненасичену карбоциклічну групу;

де R¹ - принаймні один замісник, вибраний із групи, що включає гетероциклілі, циклоалкілі, циклоалкенілі і арил, причому R¹ необов'язково заміщений у положенні, що заміщається, одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає алкілі, галоїдний алкілі, ціан, карбоксил, алкоксикарбонілі, гідроксил, гідроксіалкілі, галоїдалкоксигрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу, ариламиногрупу, нітрогрупу, алкоксіалкілі, алкілі сульфінілі, галоїді, алкоксигрупу й алкілітіогрупу;

R² - метил або аміногрупа; і

R³ - радикал, вибраний із групи, що включає водень, галоїді, алкілі, алкенілі, алкінілі, оксогрупу, ціан, карбоксил, ціаналкілі, гетероциклілоксигрупу, алкілоксигрупу, алкілітіогрупу, алкілкарбонілі, циклоалкілі, арил, галоїдний алкілі, гетероциклілі, циклоалкенілі, аралкілі, гетероцикліларалкілі, ацилі, алкілітіоалкілі, гідроксіалкілі, алкоксикарбонілі, арилкарбонілі, аралкілкарбонілі, аралкенілі, алкоксіалкілі, арилтіоалкілі, арилоксіалкілі, аралкілітіоалкілі, аралкоксіалкілі, алкоксіаралкоксіалкілі, алкоксикарбоніларалкілі, амінокарбонілі, амінокарбоніларалкілі, алкіламінокарбонілі, N-ариламінокарбонілі, N-алкілі-N-ариламінокарбонілі, алкіламінокарбоніларалкілі, карбоксіалкілі, алкіламіногрупу, N-ариламіногрупу, N-аралкіламіногрупу, N-алкілі-N-аралкіламіногрупу, N-алкілі-N-ариламіногрупу, аміноалкілі, алкіламіноалкілі, N-ариламіноалкілі, N-аралкіламіноалкілі, N-алкілі-N-аралкіламіноалкілі, N-алкілі-N-ариламіноалкілі, арилоксигрупу, аралкоксигрупу, арилтіогрупу, алкілісульфінілі, алкілісульфонілі, аміносульфонілі, алкіламіносульфонілі, N-ариламіносульфонілі, арилсульфонілі, N-алкілі-N-ариламіносульфонілі; або фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Краща група сполук, що інгібують циклооксигеназу-2, складається з таких сполук: мелоксикам (фірми Boeringer Ingelheim), німесулід (фірми Helsinn), МК-966 (фірми Merck & Co), L-783003 (фірми Merck & Co), T-614 (фірми Toyota), D-1367 (фірми Chiroscience), L-748731 (фірми Merck & Co), L-745337 (фірми Merck & Co) і сполук формули I, у яких замісник А вибраний із групи, що включає 5- або 6-членний частково ненасичений гетероциклілі, 5- або 6-членний ненасичений гетероциклілі, 9- або 10-членний ненасичений конденсований гетероциклілі, нижчий циклоалкенілі і фенілі; R¹ вибраний із групи, що включає 5- або 6-членний гетероциклілі, нижчий циклоалкілі, нижчий циклоалкенілі і арил, вибраний із групи, що включає фенілі, біфенілі і нафтілі, причому R¹ необов'язково заміщений у положенні, що заміщається, одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає нижчий алкілі, нижчий галоїдний алкілі, ціан, карбоксил, нижчий алкоксикарбонілі, гідроксил, нижчий гідроксіалкілі, нижчу галоїдалкоксигрупу, аміногрупу, нижчу алкіламіногрупу, феніламіногрупу, нижчий алкоксіалкілі, нижчий алкілісульфінілі, галоїді, нижчу алкоксигрупу і нижчу алкілітіогрупу; R² - метил або аміногрупа; і R³ - радикал, вибраний із групи, що включає водень, оксогрупу, ціан, карбоксил, нижчий алкоксикарбонілі, нижчий карбоксіалкілі, нижчий ціаналкілі, галоїді, нижчий алкілі, нижчу алкілоксигрупу, нижчий циклоалкілі, фенілі, нижчий галоїдний алкілі, 5- або 6-членний гетероциклілі, нижчий гідроксіалкілі, нижчий аралкілі, ацилі, фенілкарбонілі, нижчий алкоксіалкілі, 5- або 6-членну гетероарилоксигрупу, амінокарбонілі, нижчий алкіламінокарбонілі, нижчу алкіламіногрупу, нижчий аміноалкілі, нижчий алкіламіноалкілі, фенілоксигрупу і нижчу аралкоксигрупу; або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Більш краща група сполук, що інгібують циклооксигеназу-2, складається з таких сполук: мелоксикам (фірми Boeringer Ingelheim), німесулід (фірми Helsinn), МК-966 (фірми Merck & Co), L-783003 (фірми Merck & Co), T-614 (фірми Toyota), D-1367 (фірми Chiroscience), L-748731 (фірми Merck & Co), L-745337 (фірми Merck & Co) і сполук формули I, у яких замісник А вибраний із групи, що включає оксазолілі, ізоксазолілі, фурилі, тієнілі, дігідрофурилі, піролілі, піразолілі, тіазолілі, імідазолілі, ізотіазолілі, бензофурилі, циклопентенілі, циклопентадієнілі, фенілі і піриділі; R¹ вибраний із групи, що включає піриділі, необов'язково заміщений у положенні, що заміщається одним або декількома металевими радикалами, і фенілі, необов'язково заміщений у положенні, що заміщається одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає метил, етил, ізопропілі, бутілі, трет-бутілі, ізобутілі, пентілі, гексиль, фторметил, дифторметил, трифторметил, ціан, карбоксил, метоксикарбонілі, етоксикарбонілі, гідроксил, гідроксиметил, трифторметоксигрупу, аміногрупу, N-метиламіногрупу, N,N-диметиламіногрупу, N-етиламіногрупу, N,N-дипропіламіногрупу, N-бутиламіногрупу, N-метил-N-етиламіногрупу, феніламіногрупу, метоксиметил, метилсульфінілі, фтор, хлор, бром, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, n-бутоксигрупу, пентоксигрупу і метилтіогрупу; R² - метил або аміногрупа; і R³ - радикал, вибраний з групи, що включає водень, оксогрупу, ціан, карбоксил, метоксикарбонілі, етоксикарбонілі, карбоксипропілі, карбоксиметил, карбоксидетил, ціанметил, фтор, хлор, бром, метил, етил, ізопропілі, бутілі, трет-бутілі, ізобутілі, пентілі, гексиль, дифторметил, трифторметил, пентафторетил, гептафторпропілі, дифторетил, дифторпропілі, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, n-бутоксигрупу, пентоксигрупу, циклогексиль, фенілі, піриділі, тієнілі, тіазолілі, оксазолілі, фурилі, піразинілі, гідроксиметил, гідроксипропілі, бензил, формілі, фенілкарбонілі, метоксиметил, фурилметилоксигрупу, амінокарбонілі, N-метиламінокарбонілі, N,N-диметиламінокарбонілі, N,N-диметиламіногрупу, N-етиламіногрупу, N,N-дипропіламіногрупу, N-бутиламіногрупу, N-метил-N-етиламіногрупу, амінометил, N,N-диметиламінометил, N-метил-N-етиламінометил, бензилоксигрупу і фенілоксигрупу; або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Група конкретних сполук, що представляють особливий інтерес, складається з нижченаведених сполук і їх фармацевтично прийнятних солей:

мелоксикам (фірми Boeringer Ingelheim), німесулід (фірми Helsinn), МК-966 (фірми Merck & Co), L-783003 (фірми Merck & Co), T-614 (фірми Toyota), D-1367 (фірми Chiroscience), L-748731 (фірми Merck & Co), L-745337 (фірми Merck & Co);

(1) 8-ацетил-3-(4-фторфенілі)-2-(4-метилсульфонілі)фенілімідазо(і,2-а)-піридин;

- (2) 5,5-диметил-4-(4-метилсульфоніл)феніл-3-феніл-2-(5Н)-фуранон;
- (3) 5-(4-фторфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(трифторметил)-піразол;
- (4) 4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1-феніл-3-(трифторметил)-піразол;
- (5) 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-(метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл)-бензолсульфамід;
- (6) 4-(3,5-біс(4-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл)-бензолсульфамід;
- (7) 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)-бензолсульфамід;
- (8) 4-(3,5-біс(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл)-бензолсульфамід;
- (9) 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл)-бензолсульфамід;
- (10) 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-1-іл)-бензолсульфамід;
- (11) 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-(5-хлор-2-тіеніл)-1Н-піразол-1-1-іл)-бензолсульфамід;
- (12) 4-(4-хлор-3,5-дифеніл-1Н-піразол-1-іл)-бензолсульфамід;
- (13) 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (14) 4-[5-феніл-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (15) 4-[5-(4-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (16) 4-[5-(4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (17) 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (18) 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (19) 4-[4-хлор-5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (20) 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (21) 4-[3-(дифторметил)-5-феніл-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (22) 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (23) 4-[3-ціан-5-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (24) 4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (25) 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (26) 4-[4-хлор-5-феніл-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (27) 4-[5-(4-фторфеніл)-3-(гідроксиметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (28) 4-[5-(4-N,N-диметиламіно)феніл]-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (29) 5-(4-фторфеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро-[2.4]гепт-5-ен;
- (30) 4-[6-(4-фторфеніл)спіро[2.4]гепт-5-ен-5-іл]бензолсульфамід;
- (31) 6-(4-фторфеніл)-7-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро-[3.4]окт-6-ен;
- (32) 5-(3-хлор-4-метоксифеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро-[2.4]гепт-5-ен;
- (33) 4-[6-(3-хлор-4-метоксифеніл)спіро[2.4]гепт-5-ен-5-іл]бензолсульфамід;
- (34) 5-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро-[2.4]гепт-5-ен;
- (35) 5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро-[2.4]гепт-5-ен;
- (36) 4-[6-(3,4-дихлорфеніл)спіро[2.4]гепт-5-ен-5-іл]бензолсульфамід;
- (37) 2-(3-хлор-4-фторфеніл)-4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)фенілтіазол;
- (38) 2-(2-хлорфеніл)-4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)фенілтіазол;
- (39) 5-(4-фторфеніл)-4-(4-метилсульфоніл)феніл-2-метилтіазол;
- (40) 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл-2-трифторметилтіазол;
- (41) 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл-2-(2-тіеніл)тіазол;
- (42) 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл-2-бензиламінотіазол;
- (43) 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл-2-(1-пропіламіно)тіазол;
- (44) 2-[(3,5-дихлорфенокси)метил-4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл]тіазол;
- (45) 5-(4-фторфеніл)-4-(4-метилсульфоніл)феніл-2-трифторметилтіазол;
- (46) 1-метилсульфоніл-4-[1,1-диметил-4-(4-фторфеніл)циклопента-2,4-діен-3-іл]бензол;
- (47) 4-[4-(4-фторфеніл)-1,1-диметилциклопента-2,4-діен-3-іл]бензолсульфамід;
- (48) 5-(4-фторфеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро-[2.4]гепта-4,6-діен;
- (49) 4-[6-(4-фторфеніл)спіро[2.4]гепта-4,6-діен-5-іл]бензолсульфамід;
- (50) 6-(4-фторфеніл)-2-метокси-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-3-карбо-нітрил;
- (51) 2-бром-6-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]півдин-3-карбо-нітрил;
- (52) 6-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]2-феніл-піридин-3-карбо-нітрил;
- (53) -[2-(4-метилпівдин-2-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензол-сульфамід;
- (54) 4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензол-сульфамід;
- (55) 4-[2-(2-метилпівдин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензол-сульфамід;
- (56) 3-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-піридин;
- (57) 2-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-півдин;
- (58) 2-метил-4-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-піридин;
- (59) 2-метил-6-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-піридин;
- (60) 4-[2-(6-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензол-сульфамід;
- (61) 2-(3,4-дифторфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]4-(трифторметил)-1Н-імідазол;
- (62) 4-[2-(4-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (63) 2-(4-хлорфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-метил-1Н-імідазол;
- (64) 2-(4-хлорфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-феніл-1Н-імідазол;
- (65) 2-(4-хлорфеніл)-1-[4-фторфеніл]-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1Н-імідазол;
- (66) 2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол;
- (67) 1-[4-(метилсульфоніл)феніл]2-феніл-4-трифторметил-1Н-імідазол;
- (68) 2-(4-метилфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол;
- (69) 4-[2-(3-хлор-4-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензол-сульфамід;
- (70) 2-(3-фтор-5-метилфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол;
- (71) 4-[2-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензол-сульфамід;
- (72) 2-(3-метилфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол;
- (73) 4-[2-(3-метилфеніл)-4-трифторметил-1Н-імідазол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (74) 1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(3-хлорфеніл)-4-трифторметил-1Н-імідазол;
- (75) 4-[2-(3-хлорфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензолсульфамід;
- (76) 4-[2-феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензолсульфамід;

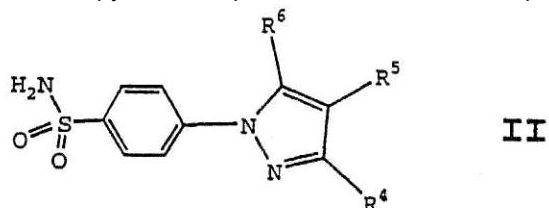
- (77) 4-[2-(4-метокси-3-хлорфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензол-сульфамід;
 (78) 1-алліл-4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(трифторметил)-1Н-піразол;
 (79) 4-[1-етил-4-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-3-іл]бензолсульфамід;
 (80) N-феніл-[4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;
 (81) етил-[4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл] ацетат;
 (82) 4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1-(2-фенілетил)-1Н-піразол;
 (83) 4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1-(2-фенілетил)-5-(трифторметил)піразол;
 (84) 1-етил-[4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(трифторметил)-1Н-піразол;
 (85) 5-(4-фторфеніл)-4-(4-метилсульфоніл)феніл-2-трифторметил-1Н-імідазол;
 (86) 4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(2-тіофеніл)-2-(трифторметил)-1Н-імідазол;
 (87) 5-(4-фторфеніл)-2-метокси-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6-(трифторметил)піридин;
 (88) 2-етокси-5-(4-фторфеніл)-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6-(трифторметил)піридин;
 (89) -(4-фторфеніл)-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(2-пропінілокси)-6-(трифторметил) піридин;
 (90) 2-бром-5-(4-фторфеніл)-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6-(трифторметил)піридин;
 (91) 4-[2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-4,5-дифторфеніл]бензолсульфамід;
 (92) 1-(4-фторфеніл)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]бензол;
 (93) 5-дифторметил-4-(4-метилсульфоніл)феніл-3-фенілізоксазол;
 (94) 4-[3-етил-5-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфамід;
 (95) 4-[5-дифторметил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфамід;
 (96) 4-[5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфамід;
 (97) 4-[5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфамід;
 (98) 1-[2-(4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;
 (99) 1-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;
 (100) 1-[2-(4-хлорфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;
 (101) 1-[2-(2,4-дихлорфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;
 (102) 1-[2-(4-трифторметилфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;
 (103) 1-[2-(4-метилтіофеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;
 (104) 1-[2-(4-фторфеніл)-4,4-диметилциклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)-бензол;
 (105) 4-[2-(4-фторфеніл)-4,4-диметилциклопентен-1-іл]бензолсульфамід;
 (106) 1-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)-бензол;
 (107) 4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопентен-1-іл]бензолсульфамід;
 (108) 4-[2-(4-фторфеніл)-циклопентен-1-іл]бензолсульфамід;
 (109) 4-[2-(4-хлорфеніл)-циклопентен-1-іл]бензолсульфамід;
 (110) 1-[2-(4-метоксифеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;
 (111) 1-[2-(2,3-дифторфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;
 (112) 4-[2-(3-фтор-4-метоксифеніл)циклопентен-1-іл]бензолсульфамід;
 (113) 1-[2-(3-хлор-4-метоксифеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)-бензол;
 (114) 4-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]бензолсульфамід;
 (115) 4-[2-(2-метилпіридин-5-іл)циклопентен-1-іл]беоголсульфамід;
 (116) етил-2-[4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол-2-іл]-2-бензилацетат;
 (117) 2-[4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-оксазол-2-іл]оцтова кислота;
 (118) 2-(трет-бутил)-4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-оксазол;
 (119) 4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-фенілоксазол;
 (120) 4-(4-фторфеніл)-2-метил-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол; і
 (121) 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-трифторметил-4-оксазоліл]-бензолсульфамід.

Група конкретних сполук, що представляють більш підвищений інтерес, складається з нижченаведених сполук і їх фармацевтично прийнятих солей:

МК-966 (фірми Merck & Co), L-752860 (Merck & Co), L-783003 (фірми Merck & Co), T-614 (фірми Toyota), D-1367 (фірми Chiroscience), L-748731 (фірми Merck & Co), L-745337 (фірми Merck & Co); і таких сполук формули I:

- (1) 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
 (2) 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
 (3) 4-[5-(3-фтор)-4-метоксифеніл]-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензол-сульфамід;
 (4) 3-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]-піридин;
 (5) 2-метил-5-[1-[4-(метидсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]-піридин;
 (6) 4-[2-(5-метилметилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-бензолсульфамід;
 (7) 4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)бензолсульфамід;
 (8) 4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)бензолсульфамід;
 (9) [2-трифторметил-5-(3,4-дифторфеніл)-4-оксазоліл]бензолсульфамід;
 (10) 4-(2-метил-4-феніл-5-оксазоліл)бензолсульфамід; і
 (11) 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-трифторметил-4-оксазоліл]бензолсульфамід,

Підгрупа інгібіторів циклооксигенази-2 вибрана зі сполук формули II



де R⁴ вибраний із групи, що включає водень, алкіл, галоїдний алкіл, алкоксикарбоніл, ціан, ціаналкіл, карбоксил, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, циклоалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, карбоксіалкіламінокарбоніл, карбоксіалкіл, аралкоксикарбонілакіламіно-карбоніл, амінокарбонілакіл, алкоксикарбонілаціаналкеніл і гідроксіалкіл;

R⁵ вибраний із групи, що включає водень, алкіл, ціан, гідроксіалкіл, циклоалкіл, алкілсульфоніл і галоїд; і

R⁶ вибраний із групи, що включає аралкеніл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл і гетероцикліл, причому R⁴

необов'язково заміщений у положенні, що заміщається, одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає галоїд, алкілтіогрупу, алкілсульфоніл, ціан, нітрогрупу, галоїдний алкіл, алкіл, гідроксил, алкеніл, гідроксіалкіл, карбоксил, циклоалкіл, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкоксигрупу, галоїдалкоксигрупу, сульфамід, гетероциклілі і аміногрупу;

або фармацевтично прийнятних солей чи похідних таких сполук.

Група сполук, що представляють особливий інтерес, складається з тих сполук формули I, у котрих R⁴ вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, нижчий галоїдний алкіл, нижчий алкоксикарбоніл, ціан, нижчий ціаналкіл, карбоксил, амінокарбоніл, нижчий алкіламінокарбоніл, нижчий циклоалкіламінокарбоніл, ариламинокарбоніл, нижчий карбоксіалкіл-амінокарбоніл, нижчий амінокарбоніл алкіл, нижчий аралкоксикарбоніл-алкіламінокарбоніл, нижчий карбоксіалкіл, нижчий алкоксикарбоніл-ціаналкеніл і нижчий гідроксіалкіл; у котрих R⁵ вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, ціан, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл, нижчий алкілсульфоніл і галоїд; і R⁶ вибраний із групи, що включає аралкеніл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл і гетероциклілі, причому R⁴ необов'язково заміщений у положенні, що заміщається, одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає галоїд, нижчу алкілтіогрупу, нижчий алкілсульфоніл, ціан, нітрогрупу, нижчий галоїдний алкіл, нижчий алкіл, гідроксил, нижчий алкеніл, нижчий гідроксіалкіл, карбоксил, нижчий циклоалкіл, нижчу алкіламіногрупу, нижчу діалкіламіногрупу, нижчий алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, нижчу алкоксигрупу, нижчу галоїдалкоксигрупу, сульфамід, 5- або 6-членний гетероциклілі і аміногрупу; або фармацевтично прийнятних солей або похідних таких сполук.

Сімейство конкретних сполук, що представляють особливий інтерес, у межах формули I складається з нижченаведених сполук, а також їх фармацевтично прийнятних солей і похідних:

- (1) 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-тіазол-1-іл]бензолсульфамід;
- (2) 4-[5-феніл-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (3) 4-[5-(4-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (4) 4-[5-(4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (5) 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (6) 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (7) 4-[4-хлор-5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (8) 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (9) 4-[3-(дифторметил)-5-феніл-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (10) 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (11) 4-[3-ціан-5-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (12) 4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (13) 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (14) 4-(4-хлор-5-феніл-1Н-піразол-1-іл)бензолсульфамід;
- (15) 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(гідроксиметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід; і
- (16) 4-[5-(4-(N,N-диметиламіно)феніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід.

Сімейство конкретних сполук, що представляють більш підвищений інтерес, у межах формули I складається з нижченаведених сполук і їх фармацевтично прийнятних солей або похідних:

- (1) 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід;
- (2) 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-тіазол-1-іл]бензолсульфамід; і
- (3) 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфамід.

Припускається, що термін "похідні" охоплює будь-які сполуки, структурно подібні інгібіторам циклооксигенази-2 або такі, що мають практично еквівалентну біологічну активність; такі похідні можуть включати проліки таких сполук, але не обмежені ними.

Термін "водень" означає одиночний водневий атом (H). Цей атом водню може бути з'єднаний, наприклад, з атомом кисню, створюючи радикал гідроксилу, або два водневих атоми можуть бути приєднані до атому вуглецю, створюючи радикал метилен (-CH₂-). Термін "алкіл", ужитий самий по собі або в сполученні з іншими термінами, наприклад, "галоїдний алкіл", "алкілсульфоніл", "алкоксіалкіл" і "гідроксіалкіл", охоплює радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять від 1 атому до приблизно 20 атомів вуглецю або, переважно, від 1 атому до приблизно 12 атомів вуглецю. Більш кращими алкільними радикалами є "нижчі алкільні" радикали, що містять від 1 до приблизно 10 вуглецевих атомів. Найбільше кращими є нижчі алкільні радикали, що містять від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів є метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, гексил тощо. Термін "алкеніл" охоплює радикали лінійної або розгалуженої будови, що включають, принаймні, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець і що містять від 2 до приблизно 20 вуглецевих атомів, переважно від 2 до приблизно 12 вуглецевих атомів. Більш кращими алкенільними радикалами є "нижчі алкенільні" радикали, що містять від 2 до приблизно 6 вуглецевих атомів. Прикладами алкенільних радикалів є етеніл, пропеніл, алліл, бутеніл і 4-метилбутеніл. Термін "алкініл" охоплює радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять від 2 до приблизно 20 вуглецевих атомів, переважно від 2 до приблизно 12 вуглецевих атомів. Більш кращими алкінільними радикалами є "нижчі алкінільні" радикали, що містять від 2 до приблизно 10 вуглецевих атомів. Найбільше кращими є нижчі алкінільні радикали, що містять від 2 до приблизно 6 вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів є пропаргіл, бутиніл тощо. Терміни "алкеніл", "нижчий алкеніл" охоплюють радикали, що мають "цис"-і "транс"-орієнтацію або, інакше, "E" і "Z" орієнтацію. Термін "циклоалкіл" охоплює насичені карбоциклічні радикали, що містять від 3 до 12 атомів вуглецю. Більш кращими є "нижчі циклоалкільні" радикали, що містять від 3 до приблизно 8 вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів є циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Термін "циклоалкеніл" охоплює частково ненасичені карбоциклічні радикали, що містять від 3 атомів до 12 атомів вуглецю. Більш кращими є "нижчі циклоалкенільні" радикали, що містять від 4 до приблизно 8 вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів є циклобутеніл, циклопентеніл, циклопентадієніл і циклогексеніл. Термін "галоїд" означає галоїди, наприклад, фтор, хлор, бром або йод. Термін "галоїдний алкіл" охоплює радикали, у яких при однім або декількох вуглецевих атомах алкілу як замісники є галоїди, що відповідають вищенаведеному визначенню. Зокрема, цей термін охоплюють моногалоїдні, дигалоїдні і полігалоїдні алкілі. Моногалоїдний алкіл, наприклад, може містити в радикалі один атом йоду, бром, хлору або фтору. Дигалоїдні і полігалоїдні алкілі можуть містити два або більш атоми того самого галоїду або сполучення різноманітних галоїдних радикалів. Термін "нижчі галоїдні алкілі" охоплює радикали, що містять від 1 до 6 вуглецевих атомів. Прикладами галоїдних алкілів є фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл,

дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил і дихлорпропіл. Термін "гідроксіалкіл" охоплює алкільні радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять від 1 до приблизно 10 вуглецевих атомів, будь-який із котрих може мати як замісники один або декілька гідроксильних радикалів. Більш кращими є "нижчі гідроксіалкільні" радикали, що містять від 1 до 6 вуглецевих атомів і один або декілька гідроксильних радикалів. Прикладами таких радикалів є гідроксиметил, гідроксietил, гідроксипропіл, гідроксибутил і гідроксигексил. Терміни "алкокси(група)" і "алкілокси(група)" охоплюють радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять оксигрупи, кожний із яких має в алкільній частині від 1 до приблизно 10 вуглецевих атомів. Більш кращими алкоксильними радикалами є "нижчі алкоксигрупи", що містять від 1 до 6 вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів є метокси-, етокси-, пропокси-, бутокси- і трет-бутоксигрупи. Термін "алкоксіалкіл" охоплює алкільні радикали, до яких приєднані один або декілька алкоксигруп, створюючи моноалкоксіалкільні і діалкоксіалкільні радикали. Алкоксильні радикали можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену, наприклад, фтору, хлору або бром, при цьому утворюються галоїдалкоксигрупи. Більш кращими галоїдалкоксигрупами є "нижчі галоїдалкоксигрупи", що містять від 1 до 6 вуглецевих атомів і один або декілька галоїдних атомів. Прикладами таких радикалів є фторметокси-, хлорметокси-, трифторметокси-, трифторетокси-, фторетокси- і фторпропоксигрупи. Термін "арил", ужитий самий по собі або в сполученні, означає карбоциклічну ароматичну систему, що містить одне, два або три кільця, у котрої зазначені кільця можуть бути з'єднані між собою проміжними зв'язками або конденсовані. Термін "арил" охоплює ароматичні радикали, наприклад, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, індан і біфеніл. Арильні фрагменти можуть бути також заміщені в положеннях, що заміщаються, одним або декількома замісниками, обраними незалежно один від одного з групи, що включає алкіл, алкоксіалкіл, алкіламіноалкіл, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл, амінокарбоніалкіл, алкоксигрупу, аралкоксигрупу, гідроксил, аміногрупу, галогід, нітрогрупу, алкіламіногрупу, ацил, ціан, карбоксигрупу, амінокарбоніл, алкоксикарбоніл і аралкоксикарбоніл. Термін "гетероцикліл" охоплює насичені, частково ненасичені і ненасичені циклічні (кільцеобразні) радикали, що містять гетероатоми, причому останні можуть бути вибрані з групи, що складається з азоту, сірки і кисню. Прикладами насичених гетероциклілів є насичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають від 1 атому до 4 атомів азоту (наприклад, піролідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл тощо); насичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають від 1 атому до 2 атомів кисню і від 1 атому до 3 атомів азоту (наприклад, морфолініл тощо); насичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають від 1 атому до 2 атомів сірки і від 1 атому до 3 атомів азоту (наприклад, тіазолідиніл тощо). Прикладами частково ненасичених гетероциклілів є дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран і дигідротіазол. Термін "гетероарил" охоплює ненасичені гетероцикліли. Приклади ненасичених гетероциклілів, названих також гетероарилами, включають ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають від 1 атому до 4 атомів азоту, наприклад, піроліл, піролініл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, триазоліли (наприклад, 4H-1,2,4-триазоліл, 1H-1,2,3-триазоліл, 2H-1,2,3-триазоліл тощо), тетразоліли (наприклад, 1H-тетразоліл, 2H-тетразоліл тощо) і інші; ненасичені гетероциклічні групи, що містять від 1 атому до 5 атомів азоту, наприклад, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, індазоліл, бензотриазоліл, тетразолпіридазиніл (наприклад, тетразол[1,5-б]піридазиніл тощо) і інші; ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають один атом кисню, наприклад, піраніл, фурил тощо; ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають один атом сірки, наприклад, тіеніл тощо; ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають 1 атом або 2 атома кисню і від 1 атому до 3 атомів азоту, наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл тощо) і інші; ненасичені конденсовані гетероцикліли, що містять 1 атом або 2 атома кисню і від 1 атому до 3 атомів азоту (наприклад, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл тощо); ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що містять 2 атома сірки і від 1 атому до 3 атомів азоту, наприклад, тіазоліл, тіадіазоліл (наприклад, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл тощо) і інші; ненасичені конденсовані гетероцикліли, що містять 1 атом або 2 атома сірки і від 1 атому до 3 атомів азоту (наприклад, бензтіазоліл, бензтіадіазоліл тощо); і інші. Цей термін охоплює також радикали, у яких гетероцикліли конденсовані з арилами. Прикладами таких конденсованих біциклічних радикалів є бензофуран, бензотіофен і інші. Згадані "гетероцикліли" можуть нести від 1 до 3 замісників, наприклад, алкілів, гідроксилів, галогідів, алкоксигруп, оксогруп, аміногруп і алкіламіногруп. Термін "алкілтіо(група)" охоплює радикали, що містять алкіл лінійної або розгалуженої будови, що містить від 1 до 10 вуглецевих атомів, приєднаний до двовалентного атома сірки. Більш кращими алкілтіогрупами є "нижчі алкілтіогрупи", в алкільному радикалі яких міститься від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Прикладами таких нижчих алкілтіогруп є метилтіо-, етилтіо-, пропілтіо-, бутилтіо- і гексилтіогрупи. Термін "алкілтіоалкіл" охоплює радикали, що містять алкілтіогрупу, приєднану через двовалентний атом сірки до алкільного радикала, що містить від 1 атому до приблизно 10 атомів вуглецю. Більш кращими алкілтіоалкілами є "нижчі алкілтіоалкіли", у яких алкільний радикал містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Прикладом такого нижчого алкілтіоалкілу є метилтіометил. Термін "алкілсульфініл" охоплює радикали, що містять алкіл лінійної або розгалуженої будови, що містить від 1 до 10 вуглецевих атомів, приєднаний до двовалентної групи-S(=O)-. Більш кращими алкілсульфінілами є нижчі алкіл сул ьфініли, у яких алкільний радикал містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Прикладами таких нижчих алкілсульфінілів є метил сул ьфініл, етилсульфініл, бутилсульфініл і гексилсульфініл. Термін "сульфоніл", ужитий самий по собі або в сполученні з іншими термінами (наприклад, алкілсульфоніл), означає двовалентний радикал -SO₂-. Термін "алкілсульфоніл" охоплює алкільні радикали, приєднані до сульфонільної групи, де алкіл відповідає вищенаведеному визначенню. Більш кращими алкілсульфонілами є "нижчі алкілсульфоніли", що містять від 1 до 6 вуглецевих атомів. Прикладами таких нижчих алкілсульфонілів є метил сул ьфоніл, етилсульфоніл і пропілсульфоніл. Алкілсульфоніли можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогіду, наприклад, фтору, хлору або бром, створюючи галошалкілсульфоніли. Терміни "сульфамід", "аміносул ьфоніл" і "сульфонамідил" означають групу NH₂O₂S-. Термін "ацил" означає радикал, утворений як залишок після відщиплення гідроксилу від органічної кислоти. Прикладами ацильних радикалів є алканойли й ароїли. Прикладами нижчих алканойлів є форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, ізовалерил, півалоїл, гексанойл, трифторацетил. Термін "карбоніл", ужитий самий по собі або в сполученні з іншими термінами, наприклад, "алкоксикарбоніл", означає групу -(C=O)-. Термін "аройл" охоплює арильні радикали з приєднаним карбонілом. Прикладами ароїлів є бензойл, нафтойл тощо, причому арил у згаданому ароїлі може бути додатково заміщений. Терміни "карбоксигрупа" або "карбоксил", ужиті самі по собі або в сполученнях з іншими термінами, наприклад, "карбоксіалкіл", означають групу -CO₂H. Термін "карбоксіалкіл"

охоплює алкільні радикали, заміщені карбоксилем. Більш кращими є "нижчі карбоксіалкіли", що охоплюють нижчі алкіли відповідно до вищенаведеного визначення і можуть мати в алкільному радикалі додаткові замісники у вигляді атомів галоїдів. Прикладами таких нижчих карбоксіалкілів є карбоксиметил, карбоксетил і карбоксипропіл. Термін "алкоксикарбоніл" означає радикал, що містить алкоксигрупу відповідно до вищенаведеного визначення, приєднану до карбонілу через атом кисню. Більш кращими є "нижчі алкоксикарбоніли", у яких алкільний радикал містить від 1 до 6 вуглецевих атомів. Прикладами таких нижчих алкоксикарбонільних (складноєфірних) радикалів є заміщені або незаміщені метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, буюксикарбоніл і гексильоксикарбоніл. Терміни "алкілкарбоніл", "арилкарбоніл" і "аралкілкарбоніл" охоплюють радикали, що містять приєднані до карбонільної групи відповідно алкіл, арил і аралкіл відповідно до вищенаведених визначень. Прикладами таких радикалів є заміщені або незаміщені метилкарбоніл, етилкарбоніл, фенілкарбоніл і бензилкарбоніл. Термін "аралкіл" охоплює арилзаміщені алкільні радикали, наприклад, бензил, дифенілметил, трифенілметил, феніл етил і дифеніл етил. Арил у згаданому аралкілі може бути додатково заміщений галоїдом, алкілом, алкоксигрупою, галоїдним алкілом і галоїдалкоксигрупою. Терміни "бензил" і "фенілметил" є взаємозамінними. Термін "гетероцикліалкіл" охоплює насичені і частково ненасичені гетероцикліалкіли, наприклад, піролідінілметил, і гетероарилзаміщені алкіли, наприклад, піридилметил, пінолілметил, тінілметил, фурилетил і пінолілетил. Гетероарил у згаданому гетероаралкілі може бути додатково заміщений галоїдом, алкілом, алкоксигрупою, галоїдним алкілом і галоїдалкоксигрупою. Термін "аралкокси(група)" охоплює аралкільні радикали, приєднані до інших радикалів через атом кисню. Термін "аралкоксіалкіл" охоплює аралкоксигрупи, приєднані через атом кисню до алкілів. Термін "аралкілтіо(група)" охоплює аралкільні радикали, приєднані до атома сірки. Термін "аралкілтіоалкіл" охоплює аралкілтіогрупи, приєднані через атом сірки до алкілів. Термін "аміноалкіл" охоплює алкільні радикали, заміщені одною або декількома аміногрупами. Більш кращими є "нижчі аміноалкіли". Прикладами таких радикалів є амінометил, аміноетил тощо. Термін "алкіламіно-(група)" означає аміногрупу, заміщену одним або двома алкільними радикалами. Кращими є "нижчі N-алкіламіногрупи", у яких алкільні радикали містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Кращі ніжчі алкіламіногрупи можуть являти собою моно- або діалкіламіногрупи, наприклад, N-метиламіногрупу, N-етиламіногрупу, N,N-диметиламіногрупу, N,N-діетиламіногрупу тощо. Термін "ариламіно(група)" означає аміногрупу, заміщену одним або двома арильними радикалами, наприклад, N-феніламіногрупу. Ариламіногрупи можуть мати в арильному фрагменті замісники. Термін "аралкіламіно(група)" охоплює аралкільні радикали, приєднані до інших радикалів через атом азоту аміногрупи. Терміни "N-ариламіноалкіл" і "N-арил-N-алкіл-аміноалкіл" означають аміногрупи, заміщені відповідно одним арильним радикалом або одним арильним і одним алкільним радикалами і що містять аміногрупу, приєднану до алкільного радикала. Прикладами таких радикалів є N-феніламінометил і N-феніл-N-метиламінометил. Термін "амінокарбоніл" означає амідну групу формули $C(=O)NH_2$. Термін "алкіламінокарбоніл" означає амінокарбонільну групу, заміщену одним або двома алкільними радикалами при амінному атомі азоту. Кращими є N-алкіламінокарбоніли і N,N-діалкіламінокарбоніли. Більш кращими є "нижчі N-алкіламінокарбоніли" і "нижчі N,N-діалкіламінокарбоніли", що містять нижчі алкіли відповідно до вищенаведеного визначення. Термін "алкіламіноалкіл" охоплює радикали, що містять один або декілька алкілів, приєднаних до аміноалкілу. Термін "арилоксіалкіл" охоплює радикали, що містять арильний радикал, приєднаний до алкільного радикала через двовалентний атом кисню. Термін "арилтіоалкіл" охоплює радикали, що містять арильний радикал, приєднаний до алкільного радикала через двовалентний атом сірки.

Сполуки, застосовувані в способі відповідно до даного винаходу, можуть бути у формі вільних основ або у формі фармацевтично прийнятних солей - продуктів приєднання кислот. Термін "фармацевтично прийнятні солі" охоплює звичайно застосовувані солі лужних металів і солі, що утворюються при приєднанні вільних кислот або вільних основ. Природа солі не має істотного значення за умови, що вона фармацевтично прийнятна. Придатні для цілей даного винаходу фармацевтично прийнятні солі, що утворюються при приєднанні кислот до сполук формули I, можуть бути отримані з використанням неорганічних або органічних кислот. Прикладами таких неорганічних кислот є хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, вугільна, сірчана і фосфорна кислоти. Придатні органічні кислоти можуть бути вибрані з класів аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, араліфатичних, гетероциклічних, карбонових і сульфонових кислот, прикладами яких є мурашина, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, глюконова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, глюкуронова, малеїнова, фумарова, піровиноградна, аспарагінова, глютамінова, бензойна, антранілова, мезилова, 4-гідроксibenзойна, фенілоцтова, мигдальна, ембонова, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, пантотенова, 2-гідроксietансульфонова, толуолсульфонова, сульфанілова, циклогексиламіноссульфонова, стеариновіа, альгенова, β-гідроксимасляна, саліцилова, галактарова і галактуронова кислоти. Придатні для цілей даного винаходу фармацевтично прийнятні солі, що утворюються при приєднанні основ до сполук формули I, включають солі металів - алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку або солі органічних основ, одержувані з N,N'-дибензилетиленаміну, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етилендіаміну, мегліміну (N-метилглюкаміна) і прокаїну. Всі ці солі можуть бути отримані відомими способами з відповідних сполук формули I шляхом реакції, наприклад, відповідної кислоти зі сполукою формули I.

Біологічна оцінка

Доступні декілька видів піддослідних тварин, придатних для оцінки попередження серцево-судинних розладів, у тому числі попередження атеросклерозу. Див. роботи Стебенса (Stehbens, Prog. Card. Dis., XXI, 1007-8 (1986)) і Чжана й ін. (Zhang et al., Science, 258, 468-71 (1992)).

Миші APOE як моделі для атеросклерозу описані Роузліпом і ін. (Roseley et al., Arterioscl. Thromb. Vase. Biol. 16, 1013-18 (1996)). Інгібітор циклооксигенази-2 повинний бути активний у відношенні попередження атеросклеротичних уражень при дозах 20мг/кг.

Даний винахід включає фармацевтичну композицію для попередження серцево-судинних розладів, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I у сполученні з, принаймні, одним фармацевтично прийнятним носієм, ад'ювантом або розріджувачем (усі ці інгредієнти об'єднуються в даному описі за назвою "носіїв") і при бажанні інші активні інгредієнти. Активні сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути введені в організм будь-яким придатним для цієї цілі шляхом, відомим знаючим спеціалістам, переважно у формі фармацевтичної композиції, пристосованої для введення цим шляхом, і в дозах, ефективних для проведеного лікування. Активні інгредієнти і композиції можуть вводитися в організм, наприклад, пероральним, внутрішньосудинним, внутрішньочеревним, інтраназальним (через ніс), внутрішньобронхіальними, підшкірними, внутрішньом'язовими шляхами або локально (у тому числі з використанням аерозолів).

Способи і композиції, застосовувані відповідно до даного винаходу, можуть бути застосовані самі по собі або в сполученні з додатковими засобами попередження серцево-судинних розладів, відомими знаучим спеціалістам. Способи і композиції відповідно до даного винаходу можуть бути застосовані як допоміжні засоби. Наприклад, інгібітор циклооксигенази-2 може застосовуватися самий по собі або в сполученні з іншими агентами, лікарськими засобами або живильними речовинами.

У промисловому виробництві, у процесі клінічних іспитів і в стадії доклінічної розробки є численні засоби для лікування серцево-судинних розладів, що можна використовувати разом із селективними інгібіторами циклооксигенази-2 для попередження серцево-судинних розладів шляхом комбінованої лікарської терапії. Як такі агенти можуть бути використані одне або декілька лікарських засобів, обраних із декількох основних категорій (але не обмежені цими категоріями), як-от гіполіпідних засобів, у тому числі інгібіторів ІВАТ, фібратів, нікотинової кислоти, статинів, інгібіторів СЕТР і секвестрантів жовчної кислоти, антиоксидантів, у тому числі вітаміну Е і пробуколу, антагоністів ІІb/ІІа (у тому числі ксемілофібана й орбофібана), інгібіторів альдостерону (у тому числі спіролактону і епоксимексренону), антагоністів АІІ (у тому числі лозартана), бета-блокаторів, аспірину, діуретиків і інгібіторів ацетонového шумування.

Вираз "комбінована терапія" (або "допоміжна терапія") у визначенні застосування інгібітору циклооксигенази-2 і одного або декількох інших лікарських засобів охоплює послідовне введення кожного з засобів в організм у режимі, що забезпечує позитивний ефект сполучення лікарських засобів, а також спільне, практично одночасне введення цих засобів в організм, наприклад, у виді однієї лікарської форми, що характеризується постійним співвідношенням згаданих активних засобів, або у виді декількох окремих лікарських форм засобів.

Лікарська форма для перорального введення може бути виконана, наприклад, у вигляді таблетки, капсули, суспензії або рідини. Фармацевтичну композицію переважно виготовляють у формі одиниць дозування, що містять конкретну кількість активного інгредієнта. Прикладами таких одиниць дозування є капсули, таблетки, порошки, гранули або суспензії, що містять звичайні добавки, наприклад, лактозу, манніт, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль; з'єднувальні, наприклад, кристалічну целюлозу, похідні целюлози, гумміарабик, кукурудзяний крохмаль або желатин; дезінтегратори, наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або натрієву карбоксиметилцелюлозу; і зм'яшувальні агенти, наприклад, тальк або стеарат магнію. Активний інгредієнт може бути введений також способом ін'єкції у вигляді композиції, у якій як носій можуть бути використані, наприклад, фізіологічний сольовий розчин, розчин декстрози або вода.

Для внутрішньочеревного, внутрішньом'язового, підшкірного або внутрішньочеревного введення сполука може бути комбінована зі стерильним водним розчином, що переважно ізотонічний із кров'ю пацієнта. Такі лікарські форми можуть бути приготовлені шляхом розчинення твердого активного інгредієнта у воді, що містить фізіологічно сумісні речовини, наприклад, хлористий натрій, гліцин тощо, і що має установлений за допомогою буфера рН, сумісний із фізіологічними умовами, для одержання водного розчину і стерилізації цього розчину. Лікарські форми можуть бути розфасовані в контейнери, що містять одиничні дози або дози для багатократного введення, наприклад, герметизовані ампули або флакони.

Лікарські форми для парентерального введення звичайно являють собою стерильні водні препарати активної сполуки, переважно ізотонічні. Препарати для ін'єкцій можуть бути приготовлені також шляхом суспендування або емульгування сполук у неводних розчинниках, наприклад, у рослинній олії, синтетичних гліцеридах аліфатичних кислот, складних ефірах вищих аліфатичних кислот або в пропіленгліколі.

Лікарські форми для місцевого застосування включають відомі желе, креми, масла тощо. Для прийому у вигляді аерозолів сполуки можуть бути введені в рецептури разом із відомими аерозольними наповнювачами, наприклад, фізіологічним сольовим розчином, і вживатися з застосуванням відомих розпилювачів, що випускаються серійно. Для підвищення біосумісності в рецептуру можуть бути введені жирні кислоти. Аерозольний засіб введення є кращим при застосуванні лікарських засобів у профілактичних цілях із безпосереднім введенням у легені.

Для введення ректальним шляхом активний інгредієнт може бути введений до складу свічок, виготовлених із застосуванням основ, твердих при кімнатній температурі і що плавляться або розчиняються при температурі тіла. У число звичайно застосовуваних основ входять масло какао, оброблений гліцином желатин, гідрогенізовані рослинні олії, поліетиленгліколі різноманітної молекулярної маси й ефіри жирних кислот із поліетиленстеаратом.

Форму дозування і дози можна легко встановити на основі відомих схем лікування або профілактики. Кількість введеної в організм пацієнта терапевтично активної сполуки і режим прийому для лікування хворобливого стану з застосуванням сполук і/або композицій відповідно до даного винаходу залежать від множини чинників, у тому числі від віку, маси тіла, статі і стану здоров'я пацієнта, тяжкості захворювання, способу і частоти введення лікарського засобу і від конкретної введеної сполуки, місця його введення і фармакокінетичних властивостей і, отже, можуть варіювати в широких межах. Як правило, у випадках локального (а не системного) введення сполук і застосування їх для цілей профілактики (а не лікування) дозування препаратів зменшують. Лікування можна повторювати з необхідною періодичністю протягом часу, визнаного лікарем необхідним для лікування. Знаучим спеціалістам відомо, що може знадобитися оптимізація режиму прийому і терапевтично ефективної кількості інгібітору для кожного індивідуального випадку. Лікарські форми можуть містити активний інгредієнт у кількостях від приблизно 0,1мг до 2000мг, переважно в діапазоні від приблизно 0,5мг до 500мг, найбільше переважно в межах від приблизно 1мг до 200мг. Добова доза може складати від приблизно 0,01мг/кг до 100мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 0,5мг/кг до приблизно 50мг/кг і найбільше переважно від приблизно 0,1мг/кг до 20мг/кг. Добову дозу можна вводити в один прийом або розподіляти на кілька прийомів (до 4).

Всі патентні документи, на які в даному описі є посилання, включаються в опис цими посиланнями.

Хоча даний винахід описаний стосовно до конкретних варіантів його здійснення, подробиці цих варіантів не варто розглядати як обмеження.