

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-522754

(P2004-522754A)

(43) 公表日 平成16年7月29日(2004.7.29)

| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 45/06 | A 6 1 K 45/06 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 31/10 | A 6 1 K 31/10 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/122 | A 6 1 K 31/122 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 31/18 | A 6 1 K 31/18 | |
| A 6 1 K 31/341 | A 6 1 K 31/341 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 187 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2002-562396 (P2002-562396) | (71) 出願人 | 502427323 ファルマシア・コーポレーション アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1 732, チェスターフィールド, チェスタ ーフィールド・パークウェイ・ウエスト 700 |
| (86) (22) 出願日 | 平成14年2月4日 (2002.2.4) | (74) 代理人 | 100089705 弁理士 社本 一夫 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成15年8月4日 (2003.8.4) | (74) 代理人 | 100076691 弁理士 増井 忠式 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2002/003132 | (74) 代理人 | 100075270 弁理士 小林 泰 |
| (87) 国際公開番号 | W02002/062391 | (74) 代理人 | 100080137 弁理士 千葉 昭男 |
| (87) 国際公開日 | 平成14年8月15日 (2002.8.15) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/266, 261 | | |
| (32) 優先日 | 平成13年2月2日 (2001.2.2) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |
| 最終頁に続く | | | |

(54) 【発明の名称】 月経困難症の治療および予防のための組み合わせ治療としてシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤および性ステロイドを使用する方法

(57) 【要約】

本発明はシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤および性ステロイドの組み合わせを使用した、女性における月経困難症の治療および予防のための方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

COX 2 阻害剤化合物源の所定量および性ステロイド化合物の所定量を含む治療的組み合わせであって、COX 2 阻害剤化合物源の量および性ステロイド化合物の量を合せて、月経困難症に有効な化合物の量を成す、前記組み合わせ。

【請求項 2】

COX 2 阻害剤源が COX 2 阻害剤である、請求項 1 の組み合わせ。

【請求項 3】

COX 2 阻害剤が三環式 COX 2 阻害剤である、請求項 2 の組み合わせ。

【請求項 4】

三環式 COX 2 阻害剤がピラゾール COX 2 阻害剤、フラノン COX 2 阻害剤、イソキサゾール COX 2 阻害剤、ピリジン COX 2 阻害剤、およびピリダジノン COX 2 阻害剤からなる群から選択される、請求項 3 の組み合わせ。

10

【請求項 5】

三環式 COX 2 阻害剤がピラゾール COX 2 阻害剤である、請求項 4 の組み合わせ。

【請求項 6】

三環式 COX 2 阻害剤がセレコキシブである、請求項 5 の組み合わせ。

【請求項 7】

三環式 COX 2 阻害剤がデラコキシブである、請求項 5 の組み合わせ。

【請求項 8】

三環式 COX 2 阻害剤がフラノン COX 2 阻害剤である、請求項 4 の組み合わせ。

20

【請求項 9】

三環式 COX 2 阻害剤がロフェコキシブである、請求項 8 の組み合わせ。

【請求項 10】

三環式 COX 2 阻害剤がイソキサゾール COX 2 阻害剤である、請求項 4 の組み合わせ。

【請求項 11】

三環式 COX 2 阻害剤がバルデコキシブである、請求項 10 の組み合わせ。

【請求項 12】

三環式 COX 2 阻害剤がピリジン COX 2 阻害剤である、請求項 4 の組み合わせ。

30

【請求項 13】

三環式 COX 2 阻害剤が 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 , 3 - ピピリジンである、請求項 12 の組み合わせ。

【請求項 14】

三環式 COX 2 阻害剤がピリダジノン COX 2 阻害剤である、請求項 4 の組み合わせ。

【請求項 15】

ピリダジノン COX 2 阻害剤が 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 (2H) - ピリダジノンである、請求項 14 の組み合わせ。

40

【請求項 16】

COX 2 阻害剤がベンゾピラン COX 2 阻害剤である、請求項 2 の組み合わせ。

【請求項 17】

COX 2 阻害剤がメタンスルホンアニリド COX 2 阻害剤である、請求項 2 の組み合わせ。

【請求項 18】

メタンスルホンアニリド COX 2 阻害剤が N - (4 - ニトロ - 2 - シクロヘキシルオキシフェニル)メタンスルホンアミドである、請求項 17 の組み合わせ。

【請求項 19】

COX 2 阻害剤源が COX 2 阻害剤のプロドラッグである、請求項 1 の組み合わせ。

50

【請求項 20】

C O X 2 阻害剤のプロドラッグがパレコキシブである、請求項 19 の組み合わせ。

【請求項 21】

性ステロイド化合物がプロゲスチン性ステロイドである、請求項 1 の組み合わせ。

【請求項 22】

性ステロイド化合物がエストロゲン性ステロイドである、請求項 1 の組み合わせ。

【請求項 23】

性ステロイド化合物がさらにプロゲスチン性ステロイドを含む、請求項 22 の組み合わせ。

【請求項 24】

性ステロイド化合物がエストロゲン性ステロイドの所定量およびプロゲスチン性ステロイドの所定量を含み、エストロゲン性ステロイドの量およびプロゲスチン性ステロイドの量を合せて、月経周期を制御するための化合物の有効量を成す、請求項 23 の組み合わせ。

【請求項 25】

エストロゲン性ステロイドがエチニルエストラジオールである、請求項 24 の組み合わせ。

【請求項 26】

プロゲスチン性ステロイドがレボノルゲストレル、ノルエチンドロン酢酸、ノルゲスチメート、エチノジオール酢酸、デソゲストレル、ノルゲストレルおよびノルエチンドロンからなる群から選択される、請求項 24 の組み合わせ。

【請求項 27】

プロゲスチン性ステロイドがレボノルゲストレルである、請求項 26 の組み合わせ。

【請求項 28】

プロゲスチン性ステロイドがノルエチンドロン酢酸である、請求項 26 の組み合わせ。

【請求項 29】

プロゲスチン性ステロイドがノルゲスチメートである、請求項 26 の組み合わせ。

【請求項 30】

プロゲスチン性ステロイドがエチノジオール酢酸である、請求項 26 の組み合わせ。

【請求項 31】

プロゲスチン性ステロイドがデソゲストレルである、請求項 26 の組み合わせ。

【請求項 32】

プロゲスチン性ステロイドがノルゲストレルである、請求項 26 の組み合わせ。

【請求項 33】

プロゲスチン性ステロイドがノルエチンドロンである、請求項 26 の組み合わせ。

【請求項 34】

C O X 2 阻害剤化合物源および性ステロイド化合物が単一組成物中に存在する請求項 1 の組み合わせ。

【請求項 35】

以下のことを含む、月経困難症の治療または予防が必要な患者におけるかかる疾患の治療および予防のための組み合わせ治療法：

患者に C O X 2 阻害剤化合物源の所定量を投与すること、および患者に性ステロイド化合物の所定量を投与すること [ここで C O X 2 阻害剤化合物源の量および性ステロイド化合物の量を合せて、月経困難症に有効な化合物量を成す]。

【請求項 36】

C O X 2 阻害剤源が C O X 2 阻害剤である、請求項 35 の組み合わせ治療法。

【請求項 37】

C O X 2 阻害剤化合物がセレコキシブである、請求項 36 の組み合わせ治療法。

【請求項 38】

C O X 2 阻害剤化合物がロフェコキシブである、請求項 36 の組み合わせ治療法。

【請求項 39】

10

20

30

40

50

COX 2 阻害剤化合物がバルデコキシブである、請求項 3 6 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 0】

COX 2 阻害剤化合物がデラコキシブである、請求項 3 6 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 1】

COX 2 阻害剤化合物が 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 , 3 - ピピリジンである、請求項 3 6 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 2】

COX 2 阻害剤化合物が N - (4 - ニトロ - 2 - フェノキシフェニル)メタンスルホンアミドである、請求項 3 6 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 3】

COX 2 阻害剤化合物が 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 (2 H) - ピリダジノンである、請求項 3 6 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 4】

COX 2 阻害剤源が COX 2 阻害剤のプロドラッグである、請求項 3 5 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 5】

COX 2 阻害剤のプロドラッグがパレコキシブである、請求項 4 4 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 6】

性ステロイド化合物がエストロゲン性ステロイドの所定量およびプロゲスチン性ステロイドの所定量を含む、請求項 3 5 の組み合わせ治療法であって、エストロゲン性ステロイドの量およびプロゲスチン性ステロイドの量を合せて、月経周期を制御するための化合物の有効量を成す、前記治療法。

【請求項 4 7】

エストロゲン性ステロイドがエチニルエストラジオールである、請求項 4 6 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 8】

プロゲスチン性ステロイドがレボノルゲストレル、ノルエチンドロン酢酸、ノルゲステメート、エチノジオール酢酸、デソゲストレル、ノルゲストレルおよびノルエチンドロンからなる群から選択される、請求項 4 6 の組み合わせ治療法。

【請求項 4 9】

プロゲスチン性ステロイドがレボノルゲストレルである、請求項 4 8 の組み合わせ治療法。

【請求項 5 0】

プロゲスチン性ステロイドがノルエチンドロン酢酸である、請求項 4 8 の組み合わせ治療法。

【請求項 5 1】

プロゲスチン性ステロイドがノルゲステメートである、請求項 4 8 の組み合わせ治療法。

【請求項 5 2】

プロゲスチン性ステロイドがエチノジオール酢酸である、請求項 4 8 の組み合わせ治療法。

【請求項 5 3】

プロゲスチン性ステロイドがデソゲストレルである、請求項 4 8 の組み合わせ治療法。

【請求項 5 4】

プロゲスチン性ステロイドがノルゲストレルである、請求項 4 8 の組み合わせ治療法。

【請求項 5 5】

プロゲスチン性ステロイドがノルエチンドロンである、請求項 4 8 の組み合わせ治療法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明はシクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤および性ステロイドを使用した、女性の月経困難症の治療および予防のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

女性において、月経周期は連続した複雑なホルモン変化を含む。これらのホルモン変化の結果、子宮内層（内膜と呼ばれる）が増殖する。妊娠しない場合、内膜は月経と呼ばれる過程において剥落する。この過程はプロスタグランジンの遊離を含み、それが子宮平滑筋の収縮を引き起こす。一部の女性では、これらの収縮がかなりの疼痛、月経困難症を引き起こし、それが彼女らの日常活動を妨げる。

10

【0003】

月経が起こる時期は変動し、どんな女性でも確実に予言することはできない。月経周期開始の変動性は、個々の女性、女性の年齢および潜在的医学的および心理社会的状態を含む、多くの変数に依存する。このことが月経開始を予言することを困難にする。プロスタグランジン合成を阻害する非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は月経困難症を緩和するために効果的である（Lundstrom, V., et al. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 113, 83-85 (1983)）。それらは月経痛開始の24~48時間前に投与すると最も効果的である。月経の正確なタイミングを予言することが困難であるため、月経の前に治療を開始することにより効果を最大にする試みにより、数日間の不必要な投薬をすることになる。

20

【0004】

エストロゲンおよびプロゲスチン成分からなる経口的に活性な避妊薬の使用が月経困難症の疼痛の強さを緩和することが報告されている（Nabrink, M. et al. Contraception, 42, 275-283 (1990)）。経口避妊薬の大部分はプロゲスチン性ステロイドおよびエストロゲン性ステロイドの組み合わせからなる。それぞれの28日間の周期において、これらの性ステロイドは同時に21日間投与し、その後7日間投与を休むか、または7日間プラセボの投与を行う。プロゲスチン/エストロゲンの組み合わせが固定された投与量の組み合わせ（単相性）としてか、または組み合わせの投与量が月経周期中に1回または2回のいずれかで変化する、二相性もしくは三相性処方としてのいずれかで投与される、多数の処方が開発されている。Kuhlはホルモン避妊法の現況について総説している（Handb. Exp. Pharmacol., 135/II, 363-407 (1999)）。WO98/04265は各種経口避妊薬組み合わせを記載する。現在の多くの経口避妊薬は適切に月経周期を制御する（Thornycroft, I. Am. J. Obstet. Gynecol., 180 (2, Pt. 2), S280-287 (1999)）。

30

【0005】

月経困難症が経口避妊薬の使用により適切に緩和されない場合、非ステロイド性抗炎症薬を処置として添加してもよい（Deligeoroglou, E. Annals of the New York Academy of Science, 900, 237-244 (2000)）。

40

【0006】

プロスタグランジンは炎症過程において重要な役割を果たし、プロスタグランジン産生、とりわけPGG₂、PGH₂およびPGE₂の産生阻害が抗炎症薬発見の共通標的になっている。しかし、炎症過程に関連したプロスタグランジン誘発疼痛および腫脹を緩和するために効果的な、一般的な非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）はまた、プロスタグランジンにより調節される、炎症過程に関連しない他の過程にも効果的である。したがって、大部分の一般的なNSAIDsの高用量の使用は、致死的な潰瘍を含む強い副作用を引き起こすことが可能であり、このことがそれらの治療的可能性を限定する。NSAIDsの代わりとなるものはコルチコステロイドの使用であり、それらはとりわけ長期治療に
関与する場合、さらに強力な副作用を生じる。

50

【0007】

以前のNSAIDsは、酵素シクロオキシゲナーゼ(COX)を含むヒトアラキドン酸/プロスタグランジン経路における酵素を阻害することにより、プロスタグランジン産生を阻害することが見出されてきた。炎症に関連する誘導酵素(“シクロオキシゲナーゼII(COX II)”)または“プロスタグランジンG/HシターゼII”と呼ばれる)の最近の発見は、より効果的に炎症を緩和し、強力な副作用を軽減する、実行可能な阻害の標的を提供する。

【0008】

米国特許第5,466,823号は、炎症および月経痙攣を含む炎症に関連した疾患の治療に有用なピラゾリルシクロオキシゲナーゼ2阻害剤を開示する。

10

米国特許第5,932,598号は、炎症および月経痙攣を含む炎症に関連した疾患の治療に有用なピラゾリルシクロオキシゲナーゼ2阻害剤のプロドラッグを開示する。

【0009】

Morrison et al. はシクロオキシゲナーゼ2阻害剤、原発月経困難症を治療するためにロフェコキシブを使用する研究について記載する(Obstet. Gynecol., 94(4), 504-508(1999))。

【0010】

選択的にシクロオキシゲナーゼ2を阻害し、月経痙攣の治療に有用な化合物はまた、以下の個々の公開広報に記載されている。

【0011】

米国特許第5,521,207号。

米国特許第5,633,272号。

20

【0012】

シクロオキシゲナーゼ2の選択的阻害剤である各種クラスの化合物はJ. TalleryのProg. Med. Chem., 36, 201-234(1999)に総説されている。選択的にシクロオキシゲナーゼ2を阻害する化合物はまた、以下の個々の公開広報に記載されている。

【0013】

米国特許第5,380,738号。

米国特許第5,344,991号。

米国特許第5,393,790号。

米国特許第5,434,178号。

米国特許第5,474,995号。

米国特許第5,510,368号。

30

【0014】

WO96/06840。

WO96/03388。

WO96/03387。

WO96/19469。

WO96/25405。

WO95/15316。

WO94/15932。

WO94/27980。

WO95/00501。

WO94/13635。

WO94/20480。

WO94/26731。

40

【0015】

NSAIDsおよび経口避妊薬の組み合わせは、原発月経困難症治療においていずれか単独の治療では効果が見られない場合に使用されてきた(Coco, A., America

50

n Family Physician, 60(2), 489-496(1999))。

【0016】

米国特許第5,811,416号は、月経困難症を含む月経疾患の治療のための、プロゲステロン、エストロゲン、プロゲステロンおよびエストロゲンの組み合わせ、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、一酸化窒素ドナーまたは一酸化窒素基質の少なくとも一つと、エンドセリンアンタゴニストおよび/またはエンドセリンシターゼ阻害剤の組み合わせを開示する。

【0017】

米国特許第5,912,006号は、月経の開始に関連した子宮または膣の疼痛の軽減または緩和のためのオメガ脂肪酸およびシクロオキシゲナーゼ阻害剤の組み合わせを開示する。

10

【0018】

しかし、COX 2阻害剤および性ステロイドを含む、月経困難症の治療および予防のための組み合わせ治療法は以前には記載されていない。

【発明の開示】

【0019】

発明の概要

月経困難症の予防および治療のための、安全で効果的な薬物を見出すための継続的な必要性を扱う治療薬の組み合わせ治療法についてここで報告する。

【0020】

本発明のいくつかの態様において、本発明はシクロオキシゲナーゼ 2阻害剤化合物源および性ステロイド化合物の所定量の治療的組み合わせを提供し、ここで化合物は合せて化合物の月経困難症に有効な量を成す。

20

【0021】

別の態様において、シクロオキシゲナーゼ 2阻害剤化合物源はシクロオキシゲナーゼ 2阻害剤化合物である。

さらに別の態様において、本発明はシクロオキシゲナーゼ 2阻害剤化合物の所定量および性ステロイド化合物の所定量を含む、月経困難症の治療または予防が必要な患者におけるかかる疾患の治療および予防のための組み合わせ治療法を提供し、ここでCOX 2阻害剤化合物源の量および性ステロイド化合物の量は合せて化合物の月経困難症に有効な量を成す。

30

【0022】

本発明は、女性における痛みを伴う子宮痙攣、月経困難症の予防的処置を含む。既存の技術に優る重要な改良点は、処置により中等度から重度までの疼痛を経験せずに、それを回避し、より満足のいく予後を提供できることである。別の利点は、この処方を使用することにより、鎮痛薬の投薬量をより少なくできることである。また、既存の処置に比べ、血液の損失が軽減されるという利点もある。

【0023】

本発明のさらなる適応の範囲は以下に提供される詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、以下の詳細な説明および実施例は本発明の好ましい態様を示すものであるが、説明のためだけに提供されたものであり、本発明の意図および範囲内の各種の変更および改変はこの詳細な説明から当業者には明らかになるであろう。

40

【0024】

発明の詳細な説明

以下の詳細な説明は、当業者が本発明を実行しやすくするために提供される。たとえそうでも、この詳細な説明は本発明を過度に限定するものと解釈すべきではなく、本発明の意図および範囲から逸脱することなく、当業者は本明細書に記載される態様の改変および変更を行うことができる。

【0025】

本明細書に引用された参考文献のそれぞれの内容は、これらの主要な参考文献内に引用さ

50

れた参考文献の内容と共に本明細書に参照として引用される。

【0026】

定義

以下の定義は読者が本発明の詳細な説明を理解しやすくするために提供される。

“シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤”または“COX 2 阻害剤”または“シクロオキシゲナーゼ 1 阻害剤”という句は、あるクラスの酵素、シクロオキシゲナーゼ 2 を特異的に阻害し、シクロオキシゲナーゼ 1 をそれほど有意に阻害しない薬剤を含む。

【0027】

好ましくは、それは約 0.2 μM より少ないシクロオキシゲナーゼ 2 IC₅₀ を有する化合物を含み、また少なくとも 50、そしてより好ましくは少なくとも 100 のシクロオキシゲナーゼ 2 阻害対シクロオキシゲナーゼ 1 阻害の選択比を有する。さらにより好ましくは、約 1 μM より大きく、そしてより好ましくは 10 μM より大きいシクロオキシゲナーゼ 1 IC₅₀ を有する。

10

【0028】

“性ステロイド”という句は、エストロゲンおよびプロゲステロン性ステロイド化合物を共に含む。

【0029】

“組み合わせ治療”（または“共治療”）という句は、具体的な処方計画の一部としてシクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤および性ステロイドの投与を包含し、これらの治療薬の相互作用に由来する有益な作用を提供することを意図する。組み合わせの有益な作用は、治療薬の組み合わせから生じる薬物動態学的および薬力学的相互作用を含むが、それらに限定されない。これらの組み合わせた治療薬の投与は、一般に定められた期間にわたり行われる（通常選択した組み合わせに依存して数分、数時間、数日または数週間）。“組み合わせ治療”は一般に、偶発的および任意に本発明の組み合わせを生じる個々の単独治療計画の一部として、2 以上のこれらの治療薬の投与を包含することを意図しない。“組み合わせ治療”は逐次的、すなわち、それぞれの治療薬が異なる時期に投与される様式でのこれらの治療薬の投与、およびこれらの治療薬、または少なくとも 2 つの治療薬の実質的な同時投与を包含することを意図する。実質的な同時投与は、たとえば、固定された比のそれぞれの治療薬を有する単独のカプセル、またはそれぞれの治療薬の単独のカプセルを複数で対象に投与することにより行うことができる。それぞれの治療薬の逐次的または実質的な同時投与は、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織からの直接吸収を含むがそれらに限定されない、任意の適切な経路により行うことができる。治療薬は同じ経路、または異なる経路により投与することができる。たとえば、選択された組み合わせの第 1 の治療薬は静脈内注射により投与されるが、組み合わせの他の治療薬は経口的に投与されてもよい。そのかわり、たとえば、すべての治療薬が経口的に投与されるか、またはすべての治療薬が静脈内投与されてもよい。治療薬が投与される順序はあまり重要ではない。“組み合わせ治療”はまた、上記のように他の生理活性成分および非薬物治療とさらに組み合わせた治療薬の投与を包含する。

20

30

【0030】

“治療的に有効”という句は、組み合わせ治療において組み合わせた阻害剤の量を適切にすることを意図する。この組み合わせた量が、月経困難症を軽減するか、または緩和する目的を達成するであろう。

40

【0031】

“治療用化合物”は、月経困難症の予防または治療に有用な化合物を意味する。

“含む”という用語は、“以下の要素を含むが他を排除しないこと”を意味する。

【0032】

“ヒドリド”という用語は、単独の水素原子 (H) を示す。このヒドリド基は、たとえば酸素原子に結合してヒドロキシル基を形成してもよく、または 2 つのヒドリド基が炭素原子に結合してメチレン (-CH₂-) 基を形成してもよい。“アルキル”という用語が、単独かまたは、“ハロアルキル”、“アルキルスルホニル”、“アルコキシアルキル”お

50

よび“ヒドロキシアルキル”のような他の用語のなかで使用される場合、かかる用語は1から約20までの炭素原子、または好ましくは1から約12までの炭素原子を有する線状または分枝した基を包含する。より好ましいアルキル基は、1から約10までの炭素原子を有する“低級アルキル”基である。もっとも好ましいものは、1から約6までの炭素原子を有する低級アルキル基である。そのような基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソ-アミル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0033】

“アルケニル”という用語は、2から約20までの炭素原子、または好ましくは2から12までの炭素原子の少なくとも1炭素炭素二重結合を有する、線状または分枝した基を包含する。より好ましいアルケニル基は2から約6までの炭素原子を有する“低級アルケニル”基である。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび4-メチルブテニルが挙げられる。

10

【0034】

“アルキニル”という用語は2から約20まで、または好ましくは2から12炭素原子までを有する線状または分枝した基を示す。より好ましいアルキニル基は、2から約10までの炭素原子を有する“低級アルキニル”基である。2から約6までの炭素原子を有する低級アルキニル基がより好ましい。そのような基の例としては、プロパルギル、ブチニルなどが挙げられる。

【0035】

“アルケニル”、“低級アルケニル”という用語は、“シス”および“トランス”配向、またはかわりに、“E”、“Z”配向を有する基を包含する。

20

【0036】

“シクロアルキル”という用語は、3から12までの炭素原子を有する飽和炭素環基を包含する。より好ましいシクロアルキル基は、3から約8までの炭素原子を有する“低級シクロアルキル”基である。そのような基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。“シクロアルケニル”という用語は、3から12までの炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環基を包含する。より好ましいシクロアルケニル基は、4から約8までの炭素原子を有する“低級シクロアルケニル”基である。そのような基の例としては、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

30

【0037】

“ハロ”という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のようなハロゲンを意味する。“ハロアルキル”という用語は、任意の1以上のアルキル炭素原子が上記のハロにより置換された基を包含する。とりわけ、モノハロアルキル、ジハロアルキル、およびポリハロアルキルが包含される。一例として、モノハロアルキル基は、基内にヨウ素、臭素、塩素またはフッ素のいずれを持っていてもよい。ジハロおよびポリハロアルキル基は2以上の同じハロ原子、または異なるハロ基の組み合わせを有していてもよい。“低級ハロアルキル”は1から6までの炭素原子を有する基を包含する。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが挙げられる。

40

【0038】

“ヒドロキシアルキル”という用語は、1から約10までの炭素原子を有する線状または分枝したアルキル基を包含し、それらの任意の一つは1以上のヒドロキシル基で置換されていてよい。より好ましいヒドロキシアルキル基は、1から6までの炭素原子および1以上のヒドロキシル基を有する“低級ヒドロキシアルキル”基である。そのような基の例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルが挙げられる。

50

【0039】

“アルコキシ”および“アルキルオキシ”という用語は、それぞれが1から約10までの炭素原子のアルキル部分を有する、線状または分枝したオキシ含有基を包含する。より好ましいアルコキシ基は、1から6までの炭素原子を有する“低級アルコキシ”基である。そのような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。“アルコキシアルキル”という用語は、アルキル基に結合した1以上のアルコキシ基を有する、すなわちモノアルコキシアルキルおよびジアルコキシアルキル基を形成するためのアルキル基を包含する。“アルコキシ基”はフッ素、塩素または臭素のような、1以上のハロ原子によりさらに置換され、ハロアルコキシ基を提供してもよい。より好ましいハロアルコキシ基は、1から6までの炭素原子および1以上のハロ基を有する“低級ハロアルコキシ”基である。そのような基の例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシおよびフルオロプロポキシが挙げられる。

10

【0040】

“アリアル”という用語は、単独または組み合わせて、1、2または3環を含む炭素環式芳香族系を意味し、そのような環はペンダント様式で一緒に結合してもよく、または融合してもよい。“アリアル”という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダンおよびビフェニルのような芳香族の基を包含する。アリアル部分はまた、アルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ヒドロキシ

20

【0041】

“ヘテロシクロ”という用語は、飽和、部分的に不飽和および不飽和のヘテロ原子含有環状基を包含し、ここでヘテロ原子は窒素、硫黄および酸素から選択することができる。飽和ヘテロシクロ基の例としては、1から4までの窒素原子を含む、飽和した3から6員ヘテロ単環式基（たとえば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ペペリジノ、ペペラジニルなど）；1から2までの酸素原子および1から3までの窒素原子を含む、飽和した3から6員ヘテロ単環式基（たとえば、モルホリニルなど）；1から2までの硫黄原子および1

30

【0042】

“ヘテロアリアル”という用語は、不飽和のヘテロシクロ基を包含する。不飽和のヘテロシクロ基は“ヘテロアリアル”基とも呼ばれ、例としては、1から4までの窒素原子を含む、不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、たとえば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；1から5までの窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロシクロ基、たとえば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル（たとえば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニルなど）など；酸素原子を含む、不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、たとえば、ピラニル、フリルなど；硫黄原子を含む、不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、たとえば、チエニルなど；1から2までの酸素原子および1から3までの窒素原子を含む、不飽和の3から6員ヘテロ単環式基、たとえば、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリルなど）など；1から2までの酸素原子および1から3までの窒素原子を含む、不飽和縮合3から6員ヘテロ単環式基（

40

50

たとえば、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリルなど) ; 1 から 2 までの硫黄原子および 1 から 3 までの窒素原子を含む、不飽和の 3 から 6 員ヘテロ単環式基、たとえば、チアゾリル、チアジアゾリル(たとえば、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルなど) など ; 1 から 2 までの硫黄原子および 1 から 3 までの窒素原子を含む、不飽和縮合ヘテロシクロ基(たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど) などが挙げられる。用語はまた、ヘテロシクロ基がアリアル基と融合した基を包含する。そのような融合二環式基の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピランなどが挙げられる。ベンゾピランおよびクロメンという用語は、互換性がある。上記の“ヘテロシクロ基”は、アルキル、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、オキシ、アミノおよびアルキルアミノのような 1 から 3 までの置換基を有していてもよい。

10

【0043】

“アルキルチオ”という用語は、2 価の硫黄原子に結合した 1 から約 10 までの炭素原子の、線状または分枝したアルキル基を含む基を包含する。より好ましいアルキルチオ基は、1 から 6 までの炭素原子のアルキル基を有する“低級アルキルチオ基”である。そのような低級アルキルチオ基の例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオおよびヘキシルチオが挙げられる。“アルキルチオアルキル”という用語は、2 価の硫黄原子により 1 から約 10 炭素原子のアルキル基に結合したアルキルチオ基を含む基を包含する。より好ましいアルキルチオアルキル基は、1 から 6 炭素原子のアルキル基を有する“低級アルキルチオアルキル”基である。そのような低級アルキルチオアルキル基の例としては、メチルチオメチルが挙げられる。

20

【0044】

“アルキルスルフィニル”という用語は、2 価の - S (= O) - 基に結合した 1 から 10 までの炭素原子の線状または分枝したアルキル基を含む基を包含する。より好ましいアルキルスルフィニル基は、1 から 6 までの炭素原子のアルキル基を有する“低級アルキルスルフィニル”基である。そのような低級アルキルスルフィニル基の例としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ブチルスルフィニルおよびヘキシルスルフィニルが挙げられる。

【0045】

“スルホニル”という用語は、単独でも、またはアルキルスルホニルのように他の用語と一緒に使用しても、それぞれ 2 価の基 - S O₂ - を意味する。“アルキルスルホニル”はスルホニル基に結合したアルキル基を包含し、ここでアルキルは先のように定義される。より好ましいアルキルスルホニル基は、1 から 6 までの炭素原子のアルキル基を有する“低級アルキルスルホニル”基である。そのような低級アルキルスルホニル基の例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニルが挙げられる。“アルキルスルホニル”基はフッ素、塩素または臭素のような 1 以上のハロ原子でさらに置換され、ハロアルキルスルホニル基を提供してもよい。

30

【0046】

“スルファミル”、“アミノスルホニル”および“スルホンアミジル”という用語は、N H₂ O₂ S - を意味する。

40

【0047】

“アシル”という用語は、有機酸からヒドロキシルを除去した後の残基により提供される基を意味する。そのようなアシル基の例としては、アルカノイルおよびアロイル基が挙げられる。そのような低級アルカノイル基の例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、トリフルオロアセチルが挙げられる。

【0048】

“カルボニル”という用語は、単独でも、または“アルコキシカルボニル”のように、他の用語と一緒に使用しても、- (C = O) - を意味する。“アロイル”という用語は上記のようなカルボニル基を持つアリアル基を包含する。アロイルの例としては、ベンゾイル

50

、ナフトイルなどが挙げられ、そして上記のアロイルにおけるアリアルはさらに置換されていてもよい。

【0049】

“カルボキシ”または“カルボキシル”という用語は、単独でも、または“カルボキシアルキル”のように、他の用語と一緒に使用しても、 $-CO_2H-$ を意味する。“カルボキシアルキル”という用語は、カルボキシ基により置換されたアルキル基を包含する。上記のような低級アルキル基を包含する“低級カルボキシアルキル”がより好ましく、それらもアルキル基上でハロにより付加的に置換されていてもよい。そのような低級カルボキシアルキル基の例としては、カルボキシメチル、カルボキシエチルおよびカルボキシプロピルが挙げられる。“アルコキシカルボニル”という用語は、酸素原子によりカルボニル基に結合した、上記のような、アルコキシ基を含む基を意味する。1から6までの炭素原子を有するアルキル部分を持つ“低級アルコキシカルボニル”基がより好ましい。そのような低級アルコキシカルボニル(エステル)基の例としては、飽和された、または不飽和のメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルおよびヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

10

【0050】

“アルキルカルボニル”、“アリアルカルボニル”および“アラルキルカルボニル”という用語は、カルボニル基に結合した、上記のようなアリアルおよびアラルキル基を有する基を包含する。そのような基の例としては、飽和された、または不飽和のメチルカルボニル、エチルカルボニル、フェニルカルボニルおよびベンジルカルボニルが挙げられる。

20

【0051】

“アラルキル”という用語は、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチル、およびジフェニルエチルのようなアリアル置換アルキル基を包含する。上記アラルキルにおけるアリアルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシにより付加的に置換されてもよい。

【0052】

ベンジルおよびフェニルメチルという用語は互換性がある。

“ヘテロシクロアルキル”という用語は、飽和および部分的に不飽和のヘテロシクロ置換アルキル基、たとえばピロリジニルメチル、およびヘテロアリアル置換アルキル基、たとえばピリジニルメチル、キノリルメチル、チエニルメチル、フリルエチル、およびキノリルエチルを包含する。上記ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリアルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハルコアルキルおよびハロアルコキシにより付加的に置換されてもよい。

30

【0053】

“アラルコキシ”という用語は、酸素原子により他の基に結合したアラルキル基を包含する。“アラルコキシアルキル”という用語は、酸素原子によりアルキル基に結合したアラルキル基を包含する。“アラルキルチオ”という用語は、硫黄原子に結合したアラルキル基を包含する。“アラルキルチオアルキル”という用語は、硫黄原子によりアルキル基に結合したアラルキルチオ基を包含する。

【0054】

“アミノアルキル”という用語は、1以上のアミノ基により置換されたアルキル基を包含する。“低級アミノアルキル”がより好ましい。そのような基の例としては、アミノメチル、アミノエチルなどが挙げられる。“アルキルアミノ”という用語は、1または2アルキル基で置換されているアミノ基を意味する。1から6までの炭素原子を有するアルキル部分を有する“低級N-アルキルアミノ”基が好ましい。適切な低級アルキルアミノはN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノなどのようなモノまたはジアルキルアミノであってもよい。“アリアルアミノ”という用語は、1または2アリアル基で置換されているN-フェニルアミノのようなアミノ基を意味する。“アリアルアミノ”基は、基のアリアル環部分がさらに置換されていてもよい。“アラルキルアミノ”という用語は、アミノ窒素原子により他の基に結合したアラルキル基を包含する。“N-アリアルアミノアルキル”および“N-アリアル-N-アルキルア

40

50

ミノアルキル”という用語は、それぞれ1アリアル基、または1アリアルおよび1アルキル基で置換されていて、アルキル基に結合したアミノ基を有するアミノ基を意味する。そのような基の例としては、N-フェニルアミノメチルおよびN-フェニル-N-メチルアミノメチルが挙げられる。

【0055】

“アミノカルボニル”という用語は、式 $-C(O=)NH_2$ のアミド基を意味する。“アルキルアミノカルボニル”という用語は、アミノ窒素原子上が1または2アルキル基で置換されているアミノカルボニル基を意味する。“N-アルキルアミノカルボニル”および“N,N-ジアルキルアミノカルボニル”基が好ましい。上記のような低級アルキル部分を持つ“低級N-アルキルアミノカルボニル”および“低級N,N-ジアルキルアミノカルボニル”基が好ましい。“アミノカルボニルアルキル”という用語は、カルボニル炭素原子がアミノ基で置換されているカルボニルアルキル基を意味する。

10

【0056】

“アルキルアミノアルキル”という用語は、アミノアルキル基に結合した1以上のアルキル基を有する基を包含する。“アリアルオキシアルキル”という用語は、2価の酸素原子によりアルキル基に結合したアリアル基を有する基を包含する。“アリアルチオアルキル”という用語は、2価の硫黄原子によりアルキル基に結合したアリアル基を有する基を包含する。

【0057】

組み合わせ

本発明の方法および組み合わせは1以上の利点を提供する。COX-2阻害剤と本発明の化合物、組成物、作用物質および治療法の組み合わせは、月経困難症を治療すること、および予防することにおいて有用である。好ましくは、COX-2阻害剤および本発明の化合物、組成物、作用物質および治療法は低用量で、すなわち、臨床場面で慣用的に使用されているより低い用量で投与される。

20

【0058】

本発明の組み合わせは、多数の用途を有するであろう。たとえば、投与量調節および医療モニタリングにより、本発明の組み合わせで使用される治療用化合物の個々の投与量は、単独療法で使用される場合の治療用化合物の投与量として一般的な量より低いであろう。投与量の減少は、単独療法に比較した場合の個々の治療用化合物の副作用の軽減を含む利点を提供するであろう。さらに、単独療法より組み合わせ治療では副作用が少ないことは、患者に治療計画を受け入れやすくさせるであろう。

30

【0059】

あるいは、本発明の方法および組み合わせはまた、より高用量における治療効果を最大にすることができる。

組み合わせとして投与する場合、治療薬は同時、または異なる時期に投与される別々の組成物として製剤してもよく、または治療薬を単一組成物として投与してもよい。

【0060】

中等度から重度の月経困難症に対する治療の、この新しい方法は、以下の特徴を有することにより、既存の治療より優れている。それは、月経周期に特徴的な複雑な一連のホルモン変化により誘発される、増大したプロスタグランジン産生を阻害する。プロスタグランジン合成の阻害は、月経開始の24から48時間前に再生的に起こる。安全性の理由から、それは月経の直前に起こる、増大したプロスタグランジン産生だけを標的にし、腎機能のような他の過程に負の影響を与えるかもしれない構成的なプロスタグランジン合成を標的にしない。

40

【0061】

プロスタグランジン合成に関与するCOX-2酵素は、女性の子宮内膜および子宮筋層で示されている。内膜におけるCOX-2の組織分布はCOX-1と著しく異なる。したがって、COX-1阻害剤と比較したCOX-2阻害剤の作用の違いが期待されるであろう。

50

【0062】

いくつかの態様において、本発明はシクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤化合物源と性ステロイド化合物の治療用組み合わせを提供し、ここでこれらの化合物は合せて化合物の月経困難症 有効量を成す。

【0063】

別の態様において、シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤化合物源は、シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤化合物である。

さらに別の態様において、シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤化合物源は COX - 2 阻害剤のプロドラッグである。

【0064】

本発明で 사용할 ことができる COX - 2 阻害剤の限定的でない例を、以下の表 1 に示す。

10

【0065】

【表 1】

表 1 シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤

| 化合物 | 登録商標/研究名 | 参考文献 | 投与量 |
|----------------------|-----------------|---|-----|
| 1,5-ジフェニル-3-置換ピラゾール類 | | WO 97/13755 | |
| | ラジシコール | WO 96/25928 Kwon et al (Cancer Res. (1992) 52 6296) | |
| | GB- 02283745 | | |
| | TP-72 | Cancer Res 1998 58 4 717-723 | |

20

【0066】

【表 2】

30

| | | | |
|---|-------------------|--|-------------------|
| 1-(4-クロロベンゾイル)-3-[4-(4-フルオロ-フェニル)チアゾール-2-イルメチル]-5-メトキシ-2-メチルインドール | A-183827.0 | | |
| | GR-253035 | | |
| 4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド | JTE-522 | JP 9052882 | |
| 5-クロロ-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(メチル-5-ピリジニル)-ピリジン | | | |
| 2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-3-4-(メチルスルホニル)-フェニル)-2-シクロペンテン-1-オン | | | |
| | L-768277 | | |
| | L-783003 | | |
| | MK-966; VIOXX® | US 5968974 | 12.5-100 mg po |
| インドメタシン-由来インドールアルカン酸 | | WO 96/374679 | 200 mg/kg/日 |
| 1-メチルスルホニル-4-[1,1-ジメチル-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-3-イル]ベンゼン | | WO 95/30656 WO 95/30652 WO 96/38418 WO 96/38442 | |

10

20

30

【 0 0 6 7 】

【 表 3 】

| | | | |
|--|-----------|-------------|------------|
| 4,4-ジメチル-2-フェニル-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]シクロブテノン | | | |
| 2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)-ピロール | | EP 799823 | |
| N-[5-(4-フルオロ)フェノキシ]チオフェン-2-メタンスルホン-アミド | RWJ-63556 | | |
| 5(E)-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジリデン-2-エチル-1,2-イソチアゾリジン-1,1-ジオキシド | S-2474 | EP 595546 | |
| 3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン | T-614 | DE 38/34204 | |
| ベンゼンスルホンアミド, 4-(5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)- | セレコキシブ | US 5466823 | |
| CS 502 | (Sankyo) | | |
| MK 633 | (Merck) | | |
| | メロキシカム | US 4233299 | 15-30 mg/日 |
| | ニメスリド | US 3840597 | |

10

20

【 0 0 6 8 】

以下の表 2 に示した参考文献は、本明細書に記載の本発明の使用に適切な各種 COX - 2 阻害剤およびそれらの製造のための手順について記載し、ここにそれぞれ参照として引用する。

30

【 0 0 6 9 】

【 表 4 】

表2. COX-2阻害剤参考文献

| | | | |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| WO 99/30721 | WO 99/30729 | US 5760068 | WO 98/15528 |
| WO 99/25695 | WO 99/24404 | WO 99/23087 | FR 27/71005 |
| EP 921119 | FR 27/70131 | WO 99/18960 | WO 99/15505 |
| WO 99/15503 | WO 99/14205 | WO 99/14195 | WO 99/14194 |
| WO 99/13799 | GB 23/30833 | US 5859036 | WO 99/12930 |
| WO 99/11605 | WO 99/10332 | WO 99/10331 | WO 99/09988 |
| US 5869524 | WO 99/05104 | US 5859257 | WO 98/47890 |
| WO 98/47871 | US 5830911 | US 5824699 | WO 98/45294 |
| WO 98/43966 | WO 98/41511 | WO 98/41864 | WO 98/41516 |
| WO 98/37235 | EP 86/3134 | JP 10/175861 | US 5776967 |
| WO 98/29382 | WO 98/25896 | ZA 97/04806 | EP 84/6,689 |
| WO 98/21195 | GB 23/19772 | WO 98/11080 | WO 98/06715 |
| WO 98/06708 | WO 98/07425 | WO 98/04527 | WO 98/03484 |
| FR 27/51966 | WO 97/38986 | WO 97/46524 | WO 97/44027 |
| WO 97/34882 | US 5681842 | WO 97/37984 | US 5686460 |
| WO 97/36863 | WO 97/40012 | WO 97/36497 | WO 97/29776 |
| WO 97/29775 | WO 97/29774 | WO 97/28121 | WO 97/28120 |
| WO 97/27181 | WO 95/11883 | WO 97/14691 | WO 97/13755 |
| WO 97/13755 | CA 21/80624 | WO 97/11701 | WO 96/41645 |
| WO 96/41626 | WO 96/41625 | WO 96/38418 | WO 96/37467 |
| WO 96/37469 | WO 96/36623 | WO 96/36617 | WO 96/31509 |
| WO 96/25405 | WO 96/24584 | WO 96/23786 | WO 96/19469 |
| WO 96/16934 | WO 96/13483 | WO 96/03385 | US 5510368 |
| WO 96/09304 | WO 96/06840 | WO 96/06840 | WO 96/03387 |
| WO 95/21817 | GB 22/83745 | WO 94/27980 | WO 94/26731 |
| WO 94/20480 | WO 94/13635 | FR 27/70,131 | US 5859036 |
| WO 99/01131 | WO 99/01455 | WO 99/01452 | WO 99/01130 |
| WO 98/57966 | WO 98/53814 | WO 98/53818 | WO 98/53817 |
| WO 98/47890 | US 5830911 | US 5776967 | WO 98/22101 |
| DE 19/753463 | WO 98/21195 | WO 98/16227 | US 5733909 |
| WO 98/05639 | WO 97/44028 | WO 97/44027 | WO 97/40012 |
| WO 97/38986 | US 5677318 | WO 97/34882 | WO 97/16435 |
| WO 97/03678 | WO 97/03667 | WO 96/36623 | WO 96/31509 |
| WO 96/25928 | WO 96/06840 | WO 96/21667 | WO 96/19469 |

10

20

30

40

【0070】

【表5】

表2. COX-2阻害剤参考文献

| | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| US 5510368 | WO 96/09304 | GB 22/83745 | WO 96/03392 |
| WO 94/25431 | WO 94/20480 | WO 94/13635 | JP 09052882 |
| GB 22/94879 | WO 95/15316 | WO 95/15315 | WO 96/03388 |
| WO 96/24585 | US 5344991 | WO 95/00501 | US 5968974 |
| US 5945539 | US 5994381 | | |

【0071】

10

3種のシクロオキシゲナーゼ 2阻害剤：メタンスルホンアニリド、三環式および構造的に改変された非選択的シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、J. Carterによる Exp. Opin. Ther. Patents, 8(1), 21-29 (1997) に総説される。メタンスルホンアニリドは選択的シクロオキシゲナーゼ 2阻害剤の一種であり、NS-398、フロスリドおよびニメスリドはそれらの代表例である。

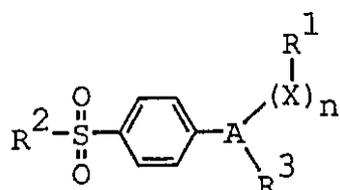
【0072】

三環式シクロオキシゲナーゼ 2阻害剤の好ましいクラスは式(1)の化合物：

【0073】

【化1】

20



【0074】

ここでAは部分的に不飽和であるか、または不飽和のヘテロシクリルおよび部分的に不飽和であるか、または不飽和の炭素環から選択される置換基であり；

nは0または1であり；

Xは0またはSであり；

30

ここでR¹は少なくともヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから選択される1置換基であり、ここでR¹は置換可能な位置で、アルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオから選択される1以上の基で置換されていてもよく；

ここでR²はメチル、アミノまたはアミノカルボニルアルキルであり；

そして

ここでR³はヒドリド、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコキシアラルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N-アリールアミノカルボニル、N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N-アリールアミノ、N-アラルキルアミノ、N-アルキル-N-アラルキルアミノ、N-アルキル-N-アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N

50

- アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニルおよびN - アルキル - N - アラルキルアミノスルホニルから選択される1以上の基であり、ここでR³はアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオから選択される1以上の基で置換可能な位置において置換されていてもよい；または薬剂的に受容できるその塩を含む。

10

【0075】

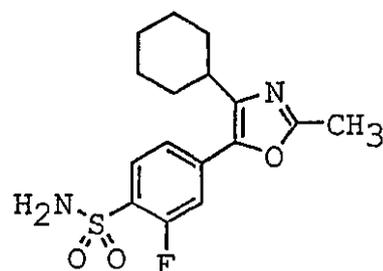
好ましいCOX - 阻害剤は三環式COX - 阻害剤であり、ここでA環はピラゾール、フランニル、イソキサゾリル、ピリジニルおよびピリダジニルであるヘテロシクリル基から選択される。

【0076】

本発明で使用してもよい、より好ましいCOX - 阻害剤は以下のものを含むが、それらに限定されない：

【0077】

【化2】



(C1)

20

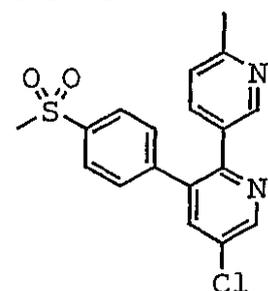
【0078】

JTE - 522、4 - (4 - シクロヘキシル - 2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド；

30

【0079】

【化3】



(C2)

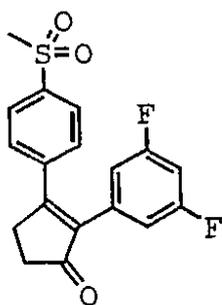
40

【0080】

5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピリジニル)ピリジン；

【0081】

【化4】



(C3)

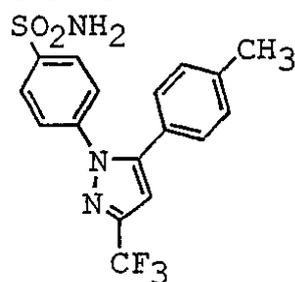
【0082】

10

2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - シクロペンテン - 1 - オン ;

【0083】

【化5】



(C4)

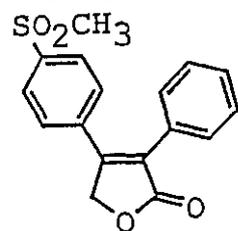
20

【0084】

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

【0085】

【化6】



(C5)

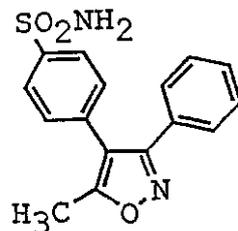
30

【0086】

ロフェコキシブ、4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン ;

【0087】

【化7】



(C6)

40

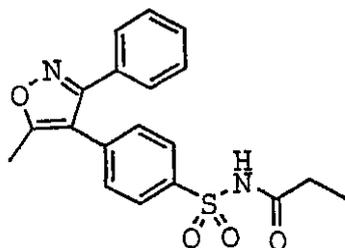
【0088】

バルデコキシブ、4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

【0089】

50

【化 8】



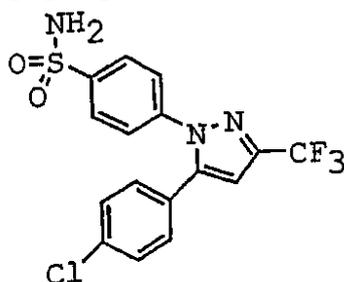
(C7)

【0090】

パレコキシブ、N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル] フ
 エニル] スルホニル] プロパンアミド ; 10

【0091】

【化 9】



(C8)

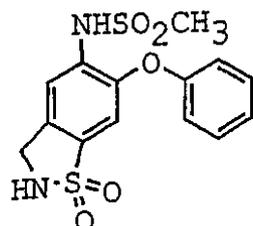
20

【0092】

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

【0093】

【化 10】



(C9)

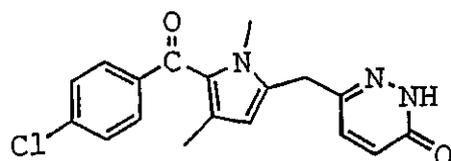
30

【0094】

N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェノキシ - 1 , 2 - ベンズイソチ
 アゾール - 5 - イル) メタンスルホンアミド ;

【0095】

【化 11】



(C10)

40

【0096】

6 - [[5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル
] メチル] - 3 (2 H) - ピリダジノン ;

【0097】

【化 12】



(C11)

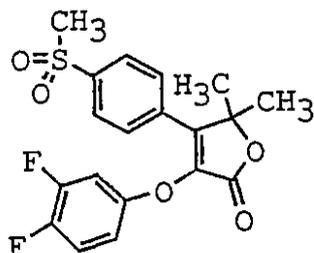
【0098】

N - (4 - ニトロ - 2 - フェノキシフェニル) メタンスルホンアミド ;

【0099】

【化13】

10



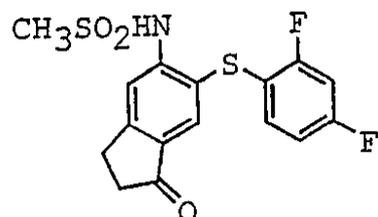
(C12)

【0100】

3 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 (5 H) - フラノン ; 20

【0101】

【化14】



(C13)

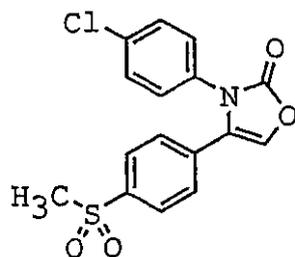
30

【0102】

N - [6 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) チオ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - オキソ - 1 H - インデン - 5 - イル] メタンスルホンアミド ;

【0103】

【化15】



(C14)

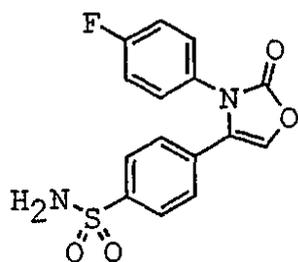
40

【0104】

3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 (3 H) - オキサゾロン ;

【0105】

【化16】



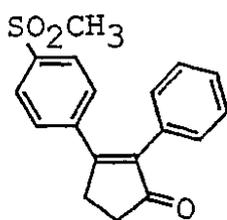
(C15)

【0106】

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド ; 10

【0107】

【化17】



(C16)

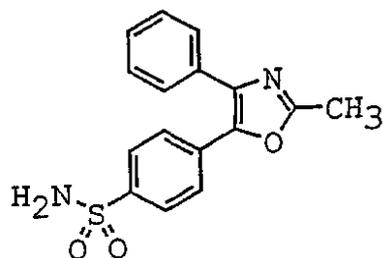
20

【0108】

3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 2 - シクロペンテン - 1 - オン ;

【0109】

【化18】



(C17)

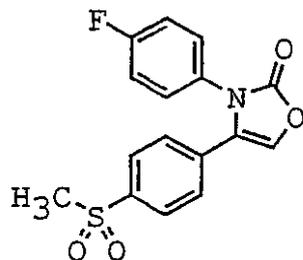
30

【0110】

4 - (2 - メチル - 4 - フェニル - 5 - オキサゾリル) ベンゼンスルホンアミド ;

【0111】

【化19】



(C18)

40

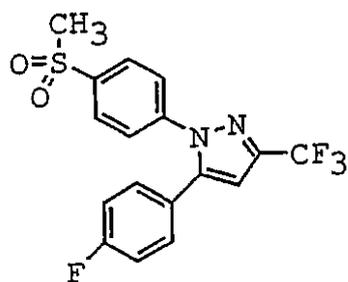
【0112】

3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 (3 H) - オキサゾロン ;

【0113】

【化20】

50



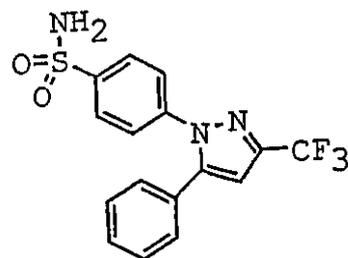
(C19)

【0114】

5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ;

【0115】

【化21】



(C20)

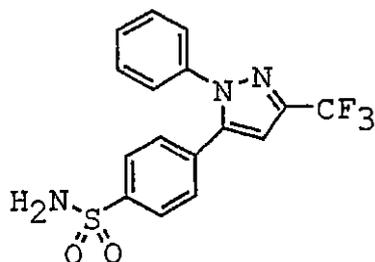
20

【0116】

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

【0117】

【化22】



(C21)

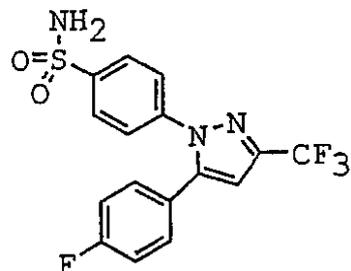
30

【0118】

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

【0119】

【化23】



(C22)

40

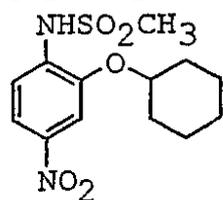
【0120】

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

50

【 0 1 2 1 】

【 化 2 4 】



(C23)

【 0 1 2 2 】

NS - 398、N - [2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - ニトロフェニル] メタンスルホンアミド ;

【 0 1 2 3 】

【 化 2 5 】



(C24)

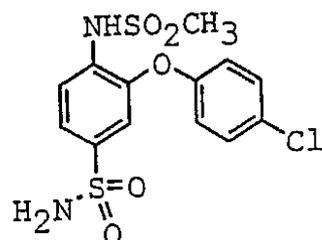
20

【 0 1 2 4 】

N - [6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - オキソ - 1 H - インデン - 5 - イル] メタンスルホンアミド ;

【 0 1 2 5 】

【 化 2 6 】



(C25)

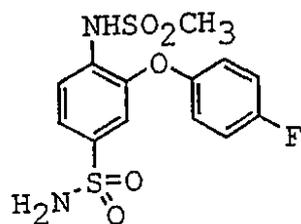
30

【 0 1 2 6 】

3 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - [(メタンスルホニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド ;

【 0 1 2 7 】

【 化 2 7 】



(C26)

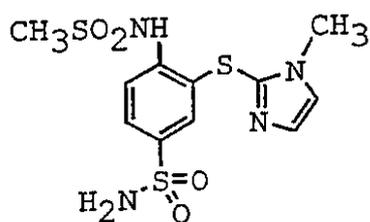
40

【 0 1 2 8 】

3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド ;

【 0 1 2 9 】

【 化 2 8 】



(C27)

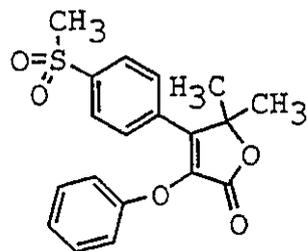
【0130】

3 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) チオ] - 4 [(メチルスルホニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド ;

10

【0131】

【化29】



(C28)

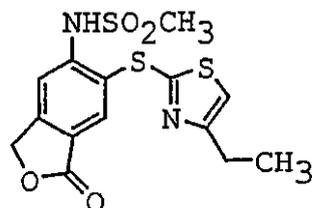
【0132】

5 , 5 - ジメチル - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - フェノキシ - 2 (5 H) - フラノン ;

20

【0133】

【化30】



(C29)

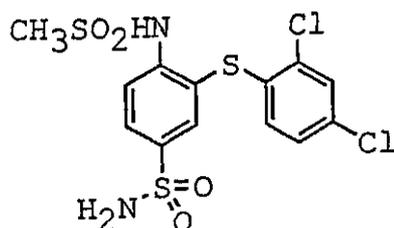
30

【0134】

N - [6 - [(4 - エチル - 2 - チアゾリル) チオ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - オキソ - 5 - イソベンゾフラン] メタンスルホンアミド ;

【0135】

【化31】



(C30)

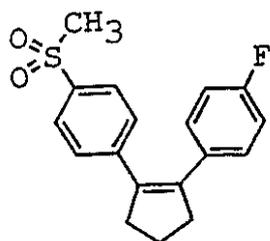
40

【0136】

3 - [(2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ] - 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド ;

【0137】

【化32】



(C31)

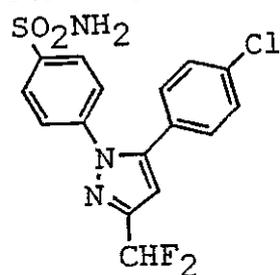
【0138】

1 - フルオロ - 4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]シクロペンテン - 1 - イル]ベンゼン ;

10

【0139】

【化33】



(C32)

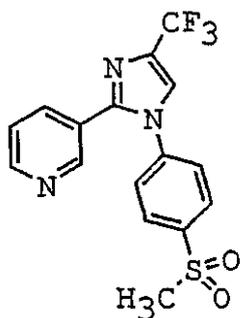
20

【0140】

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

【0141】

【化34】



(C33)

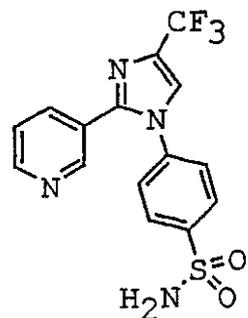
30

【0142】

3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル]ピリジン ;

【0143】

【化35】



(C34)

40

【0144】

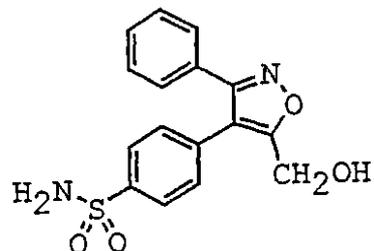
4 - [2 - (3 - ピリジニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1

50

-イル]ベンゼンスルホンアミド;

【0145】

【化36】



(C35)

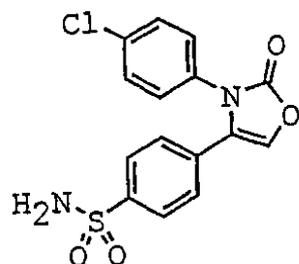
10

【0146】

4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド;

【0147】

【化37】



(C36)

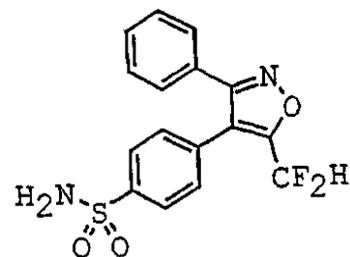
20

【0148】

4-[3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-4-オキサゾリル]ベンゼンスルホンアミド;

【0149】

【化38】



(C37)

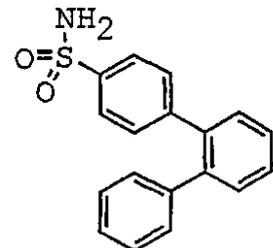
30

【0150】

4-[5-(ジフルオロメチル)-3-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド;

【0151】

【化39】



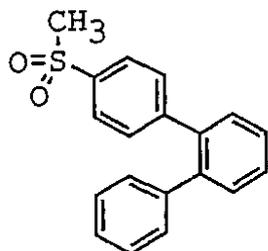
(C38)

40

【0152】

50

【 0 1 5 3 】
 【 化 4 0 】



(C39)

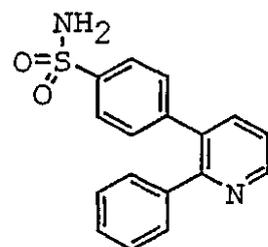
10

【 0 1 5 4 】

4 - (メチルスルホニル) - 1,1',2],1 - テルフェニル ;

【 0 1 5 5 】

【 化 4 1 】



(C40)

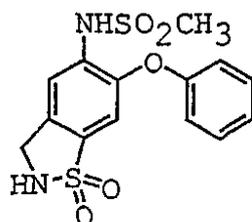
20

【 0 1 5 6 】

4 - (2 - フェニル - 3 - ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド ;

【 0 1 5 7 】

【 化 4 2 】



(C41)

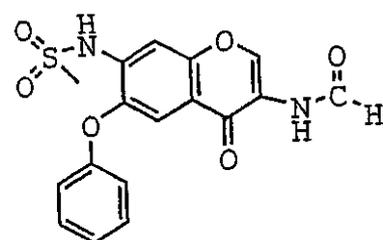
30

【 0 1 5 8 】

N - (2,3 - ジヒドロ - 1,1 - ジオキシド - 6 - フェノキシ - 1,2 - ベンズイソチアゾール - 5 - イル) メタンスルホンアミド ; および

【 0 1 5 9 】

【 化 4 3 】



(C42)

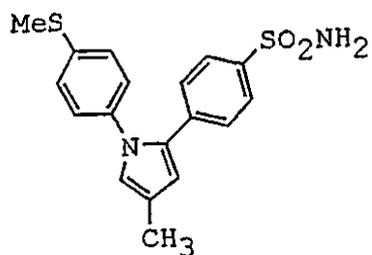
40

【 0 1 6 0 】

N - [3 - (ホルミルアミノ) - 4 - オキソ - 6 - フェノキシ - 4H - 1 - ベンゾピラン - 7 - イル] メタンスルホンアミド ;

【 0 1 6 1 】

【 化 4 4 】



(C43)

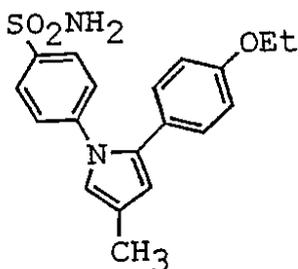
【0162】

4 - [4 - メチル - 1 - [4 - (メチルチオ)フェニル] - 1H - ピロール - 2 - イル]
ベンゼンスルホンアミド ;

10

【0163】

【化45】



(C44)

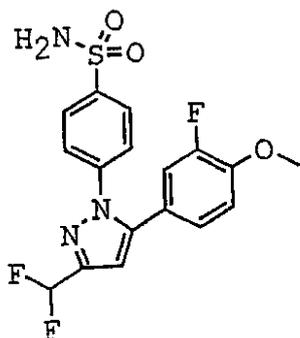
20

【0164】

4 - [2 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - メチル - 1H - ピロール - 1 - イル] ベンゼ
ンスルホンアミド ;

【0165】

【化46】



(C45)

30

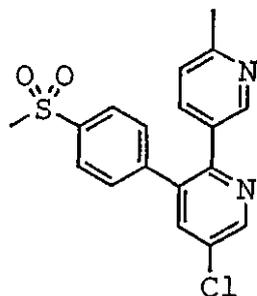
【0166】

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

【0167】

【化47】

40



(C46)

【0168】

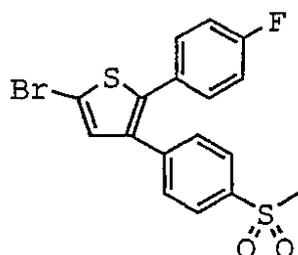
MK - 663、エトリコキシブ、5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - [4 - (メチルスルホ

50

ニル)フェニル] - 2, 3 - ビピリジン;

【0169】

【化48】



(C47)

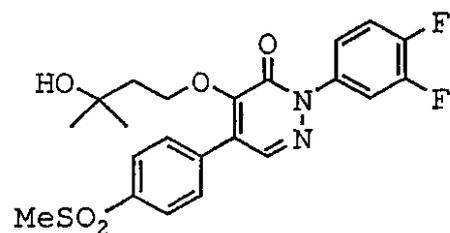
10

【0170】

Dup 697, 5 - プロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]チオフェン;

【0171】

【化49】



(C48)

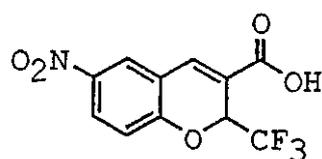
20

【0172】

ABT - 963, 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 (2H) - ピリダジノン;

【0173】

【化50】



(C49)

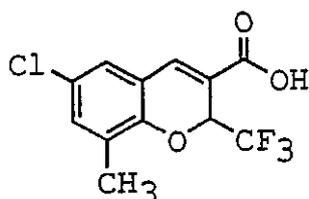
30

【0174】

6 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸;

【0175】

【化51】



(C50)

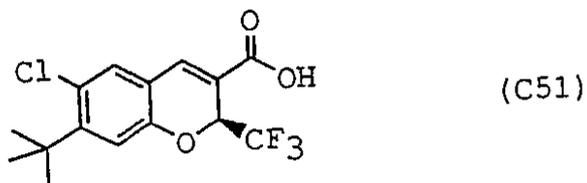
40

【0176】

6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸;

【0177】

【化52】



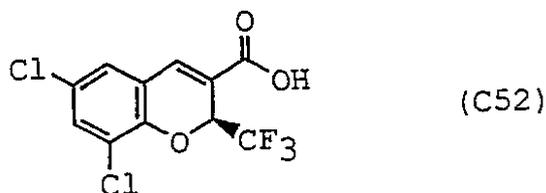
【0178】

(2S) - 6 - クロロ - 7 - (1,1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

【0179】

10

【化53】



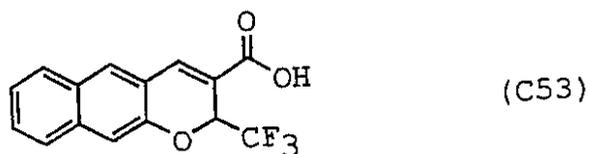
【0180】

(2S) - 6, 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

20

【0181】

【化54】



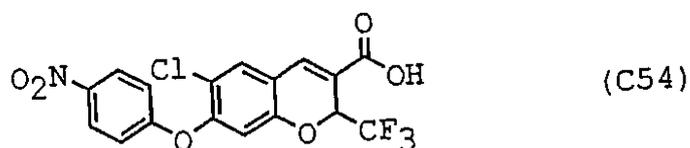
【0182】

2 - トリフルオロメチル - 2 H - ナフト [2, 3 - b] ピラン - 3 - カルボン酸 ;

【0183】

30

【化55】



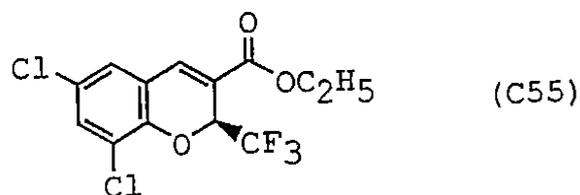
【0184】

6 - クロロ - 7 - (4 - ニトロフェノキシ) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

【0185】

40

【化56】



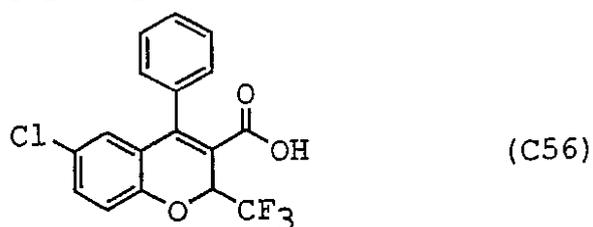
【0186】

(2S) - 6, 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、エチルエステル ;

50

【0187】

【化57】

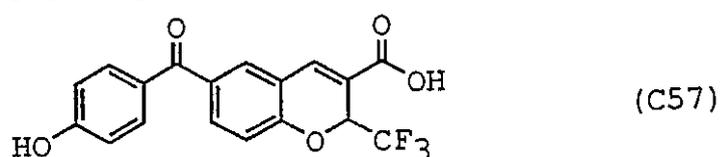


【0188】

6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - フェニル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸

【0189】

【化58】

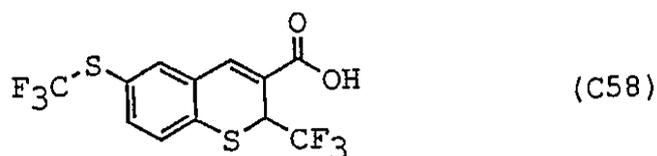


【0190】

6 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

【0191】

【化59】

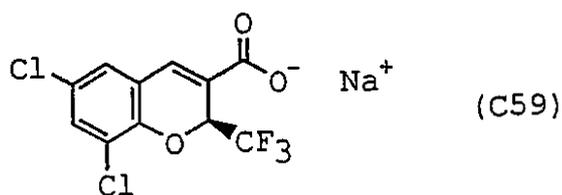


【0192】

2 - (トリフルオロメチル) - 6 - [(トリフルオロメチル)チオ] - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸 ;

【0193】

【化60】



【0194】

(2S) - 6, 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、ナトリウム塩 ;

【0195】

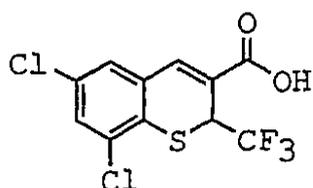
【化61】

10

20

30

40



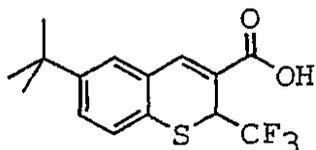
(C60)

【0196】

6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸;

【0197】

【化62】



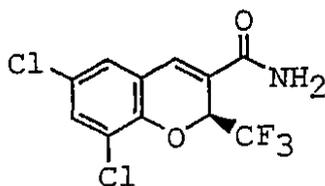
(C61)

【0198】

6-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸;

【0199】

【化63】



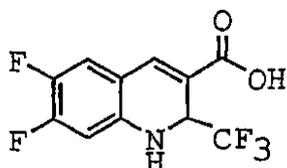
(C62)

【0200】

(2S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド;

【0201】

【化64】



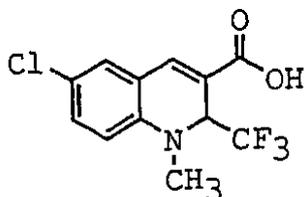
(C63)

【0202】

6,7-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボン酸;

【0203】

【化65】



(C64)

【0204】

6-クロロ-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-キノリ

10

20

30

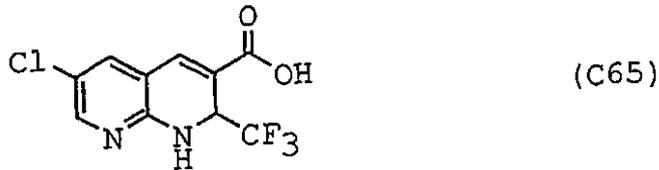
40

50

ンカルボン酸；

【0205】

【化66】

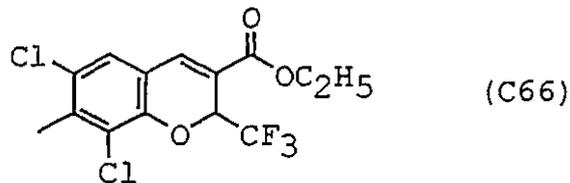


【0206】

6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1,2 - ジヒドロ[1,8]ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

【0207】

【化67】

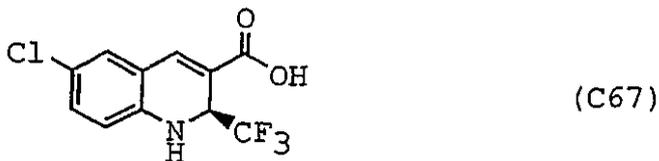


【0208】

6,8 - ジクロロ - 7 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、エチルエステル；

【0209】

【化68】



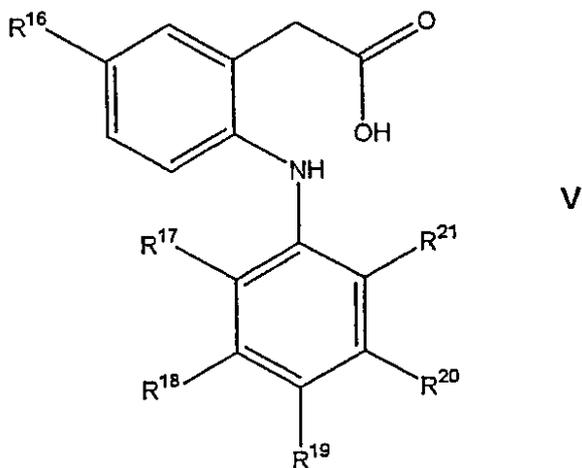
【0210】

(2S) - 6 - クロロ - 1,2 - ジヒドロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボン酸；

本発明のさらに好ましい態様において、シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、式Vの一般構造により表される、フェニル酢酸誘導体シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害剤のクラスから選択することができる：

【0211】

【化69】



40

50

【0212】

ここでR¹⁶はメチルまたはエチルであり；

R¹⁷は塩素またはフッ素であり；

R¹⁸は水素またはフッ素であり；

R¹⁹は水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり；

R²⁰は水素またはフッ素であり；そして

R²¹は塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメチルである；ただしR¹⁷、R¹⁸、R¹⁹およびR²⁰は、R¹⁶がエチルでR¹⁹がHの場合、すべてフッ素ではない。

【0213】

WO 99 / 1 1 6 0 5 に記載のとおり好ましいフェニル酢酸誘導体シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害剤は、COX 1 8 9 (CAS RN 3 4 6 6 7 0 - 7 4 - 4) の名称を有し、そして式Vで示される構造を有する化合物であり、

ここでR¹⁶はエチルであり；

R¹⁷およびR¹⁹はクロロであり；

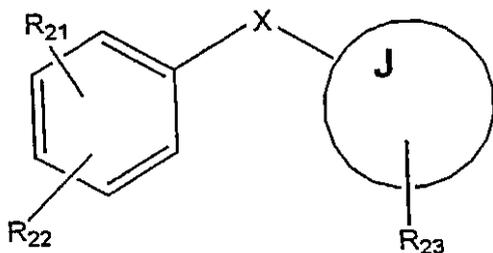
R¹⁸およびR²⁰は水素であり；そしてR²¹はメチルである。

【0214】

本発明で使用することができる他の好ましいシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害剤は式VIに示す一般構造を有し、ここでJ基は炭素環式またはヘテロ環式である。とりわけ好ましい態様は構造

【0215】

【化70】



VI

【0216】

を有する：

ここで：

XはOであり；Jは1-フェニルであり；R₂₁は2-NHSO₂CH₃であり；R₂₂は4-NO₂であり；そしてR₂₃基はなく、(ニメスリド)、そして

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

XはOであり；Jはシクロヘキシルであり；R₂₁は2-NHSO₂CH₃であり；R₂₂は5-NO₂であり；そしてR₂₃基はなく、(NS-398)、そして

XはSであり；Jは1-オキソ-インデン-5-イルであり；R₂₁は2-Fであり；R₂₂は4-Fであり；そしてR₂₃基は6-N⁺H₃SO₂CH₃・Na⁺であり、(L-745337)、そして

XはSであり；Jはチオフェン-2-イルであり；R₂₁は2-Fであり；R₂₂基はなく；そしてR₂₃は5-NHSO₂CH₃であり、(RWJ-63556)；そして

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

【0217】

式B-26に示した構造を有する、N-(2-シクロヘキシルニトロフェニル)メタンサルホンアミド(NS-398、CAS RN 123653-11-2)の適用に関する

10

20

30

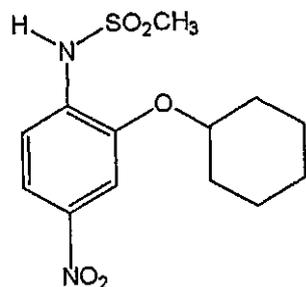
40

50

別の情報は、たとえば、Yoshimi, N. et al., の Japanese J. Cancer Res., 90(4): 406-412 (1999);

【0218】

【化71】



C-68

10

【0219】

【化72】

http://www.gbhap.com/Science_Spectra/20-1-article.htm

【0220】

(06/06/2001)で得られる Falguyret, J. - P. et al. の Science Spectra; および Iwata K. et al. の Jpn. J. Pharmacol. 75(2): 191-194 (1997) に記載されている。

20

【0221】

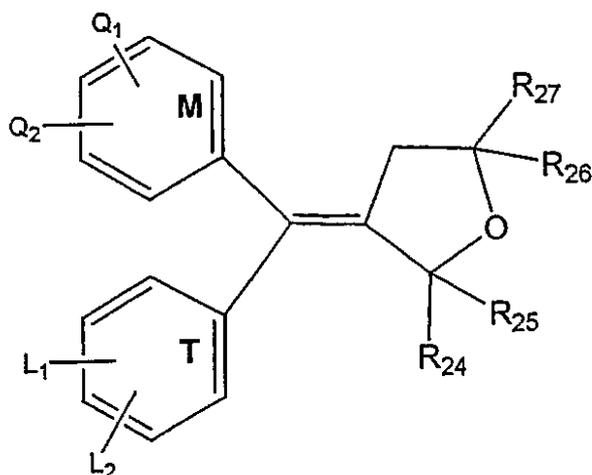
炎症のイヌモデルにおけるシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害剤、RWJ 63556 の抗炎症活性の評価は、Kirchner et al., J. Pharmacol Exp Ther 282, 1094-1101 (1997) に記載された。

【0222】

本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害剤として有用な他の化合物は、ジアリールメチリデンフラン誘導体、たとえば米国特許第 6,180,651 号に記載されたものが挙げられる。そのようなジアリールメチリデンフラン誘導体または異性体もしくはそのプロドラッグは、以下の式 VII に示す一般式を有する：

【0223】

【化73】



VII

30

40

【0224】

ここで：

環 T および M は独立して：

フェニル基、

ナフチル基、

5 から 6 員を含み、そして 1 から 4 までのヘテロ原子を有するヘテロ環に由来する基、ま

50

たは

3 から 7 までの炭素原子を有する飽和炭化水素に由来する基であり；

置換基 Q_1 、 Q_2 、 L_1 または L_2 の少なくとも一つは：

- $S(O)_n$ - R 基（ここで n は 0、1 または 2 に等しい整数であり、そして R は 1 から 6 までの炭素原子を有する低級ハロアルキル基または 1 から 6 までの炭素原子を有する低級ハロアルキル基である）または

- SO_2NH_2 基であり；

そしてパラ位に位置し、

他は独立して：

水素原子、

ハロゲン原子、

1 から 6 までの炭素原子を有する低級アルキル基、

トリフルオロメチル基、または

1 から 6 までの炭素原子を有する低級 O - アルキル基であるか、

または

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

R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} および R_{27} は独立して：

水素原子、

ハロゲン原子、

1 から 6 までの炭素原子を有する低級アルキル基、

1 から 6 までの炭素原子を有する低級ハロアルキル基、または

フェニル、ナフチル、チエニル、フリルおよびピリジルからなる群から選択される芳香族基であるか；または

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

R_{24} 、 R_{25} 、または R_{26} 、 R_{27} はそれらが結合する炭素原子と一緒に 3 から 7 までの炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成する。

【0225】

この化合物ファミリーに含まれ、そして本発明のシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害剤として作用することができる具体的な物質は、N - (2 - シクロヘキシルオキシニトロフェニル)メタンスルホンアミド、および (E) - 4 - [(4 - メチルフェニル)(テトラヒドロ - 2 - オキソ - 3 - フラニリデン)メチル]ベンゼンスルホンアミドを含む。

【0226】

本発明で有用な、好ましいシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害剤は以下のそれぞれの化合物を含む；ダルブフェロン (Pfizer)、CS - 502 (Sankyo)、LAS 34475 (Almirall Profesfarma)、LAS 34555 (Almirall Profesfarma)、S - 33516 (Servier)、SD 8381 (Pharmacia、米国特許第 6,034,256 号に記載)、BMS - 347070 (Bristol Myers Squibb、米国特許第 6,180,651 号に記載)、MK - 966 (Merck)、L - 783003 (Merck)、T - 614 (Toyama)、D - 1367 (Chiroscience)、L - 74873 1 (Merck)、CT3 (Atlantic Pharmaceutical)、CGP - 28238 (Novartis)、BF - 389 (Biofor/Scherer)、GR - 253035 (Glaxo Wellcome)、6 - ジオキソ - 9H - プリン - 8 - イル - 桂皮酸 (Glaxo Wellcome)、および S - 2474 (Shionogi)。

【0227】

本発明の別の好ましい態様において、化合物 BMS - 347070 は式：

【0228】

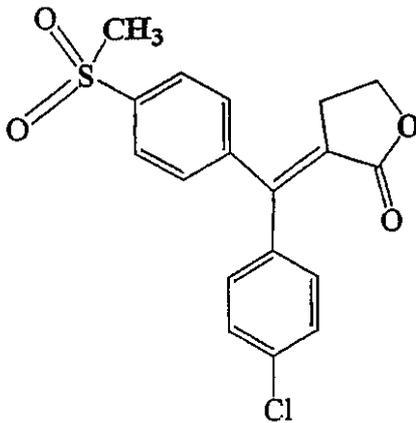
【化74】

10

20

30

40



C-69

10

【0229】

を有する

上記の S - 33516 についての情報は、

【0230】

【化75】

<http://www.current-drugs.com/NEWS/Inflam1.htm>,

【0231】

10/04/2001におけるCurrent Drugs Headline Newsに見られ、ここでS-33516はシクロオキシゲナーゼ 1およびシクロオキシゲナーゼ 2に対するIC₅₀値がそれぞれ0.1および0.001mMであるテトラヒドロイソインデ誘導体であると報告された。ヒト全血において、S-33516はED₅₀ = 0.39mg/kgを有すると報告された。

20

【0232】

COX-2阻害剤の限定的でない例のCAS照合番号を以下の表3に示す。

【0233】

【表6】

表3. COX-2阻害剤

30

| 化合物番号 | CAS参照番号 |
|-------|-------------|
| C1 | 180200-68-4 |
| C2 | 202409-33-4 |
| C3 | 212126-32-4 |
| C4 | 169590-42-5 |
| C5 | 162011-90-7 |
| C6 | 181695-72-7 |
| C7 | 198470-84-7 |
| C8 | 170569-86-5 |
| C9 | 187845-71-2 |
| C10 | 179382-91-3 |
| C11 | 51803-78-2 |

40

【0234】

【表7】

| 化合物番号 | CAS参照番号 |
|-------|-------------|
| C12 | 189954-13-0 |
| C13 | 158205-05-1 |
| C14 | 197239-99-9 |
| C15 | 197240-09-8 |
| C16 | 226703-01-1 |
| C17 | 93014-16-5 |
| C18 | 197239-97-7 |
| C19 | 162054-19-5 |
| C20 | 170569-87-6 |
| C21 | 279221-13-5 |
| C22 | 170572-13-1 |
| C23 | 123653-11-2 |
| C24 | 80937-31-1 |
| C25 | 279221-14-6 |
| C26 | 279221-15-7 |
| C27 | 187846-16-8 |
| C28 | 189954-16-3 |
| C29 | 181485-41-6 |
| C30 | 187845-80-3 |
| C31 | 158959-32-1 |
| C32 | 170570-29-3 |
| C33 | 177660-77-4 |
| C34 | 177660-95-6 |
| C35 | 181695-81-8 |
| C36 | 197240-14-5 |
| C37 | 181696-33-3 |
| C38 | 178816-94-9 |
| C39 | 178816-61-0 |
| C40 | 279221-17-9 |
| C41 | 187845-71-2 |
| C42 | 123663-49-0 |
| C43 | 197905-01-4 |
| C44 | 197904-84-0 |
| C45 | 169590-41-4 |

10

20

30

40

【 0 2 3 5 】

【 表 8 】

| 化合物番号 | CAS参照番号 |
|-------|-------------|
| C46 | 202409-33-4 |
| C47 | 88149-94-4 |
| C48 | 266320-83-6 |
| C49 | 215122-43-3 |
| C50 | 215122-44-4 |
| C51 | 215122-74-0 |
| C52 | 215123-80-1 |
| C53 | 215122-70-6 |
| C54 | 264878-87-7 |
| C55 | 279221-12-4 |
| C56 | 215123-48-1 |
| C57 | 215123-03-8 |
| C58 | 215123-60-7 |
| C59 | 279221-18-0 |
| C60 | 215123-61-8 |
| C61 | 215123-52-7 |
| C62 | 279221-19-1 |
| C63 | 215123-64-1 |
| C64 | 215123-70-9 |
| C65 | 215123-79-8 |
| C66 | 215123-91-4 |
| C67 | 215123-77-6 |

10

20

30

【0236】

より好ましくは、本発明で使用することができるCOX-2阻害剤は、セレコキシブ、バルデコキシブ、パラコキシブ、ロフェコキシブ、NS-398、デラコキシブ、Merck-663およびABT-963を含むが、それらに限定されない。

【0237】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤の種々のクラスは以下のように製造することができる。ピラゾールはWO95/15316に記載の方法により製造することができる。ピラゾールはさらに、WO95/15315に記載の方法により製造することができる。ピラゾールはまた、WO96/03385に記載の方法により製造することができる。チオフェン類似体は、WO95/00501に記載の方法により製造することができる。チオフェン類似体の製造はまた、WO94/15932に記載される。オキサゾールはWO95/00501に記載の方法により製造することができる。オキサゾールの製造はまたWO94/27980に記載される。イソキサゾールは、WO96/25405に記載の方法により製造することができる。イミダゾールはWO96/03388に記載の方法により製造することができる。イミダゾールの製造はまたWO96/03387に記載される。

40

【0238】

シクロペンテンシクロオキシゲナーゼ阻害剤は、米国特許第5,344,991号に記載の方法により製造することができる。シクロペンテンCOX-2阻害剤の製造はまたWO95/00501に記載される。テルフェニル化合物は、WO96/16934に記

50

載の方法により製造することができる。チアゾール化合物はW O 9 6 / 0 3 , 3 9 2 に記載の方法により製造することができる。ピリジン化合物は、W O 9 6 / 0 3 3 9 2 に記載の方法により製造することができる。ピリジン化合物の製造はまたW O 9 6 / 2 4 , 5 8 5 に記載される。ベンゾピラノピラゾリル化合物はW O 9 6 / 0 9 3 0 4 に記載の方法により製造することができる。ベンゾピラン化合物はW O 9 8 / 4 7 8 9 0 に記載の方法により製造することができる。ベンゾピランの製造はまたW O 0 0 / 2 3 4 3 3 に記載される。ベンゾピラン化合物はさらに米国特許第 6 , 0 7 7 , 8 5 0 号に記載の方法により製造することができる。ベンゾピラン化合物の製造はさらに米国特許第 6 , 0 3 4 , 2 5 6 号に記載される。アリアルピリダジノンはW O 0 0 / 2 4 7 1 9 に記載の方法により製造することができる。

10

【 0 2 3 9 】

本発明の治療的組み合わせで使用されるセレコキシブは、米国特許第 5 , 4 6 6 , 8 2 3 号に記載の方法で製造することができる。

本発明の治療的組み合わせで使用されるバルデコキシブは、米国特許第 5 , 6 3 3 , 2 7 2 号に記載の方法で製造することができる。

【 0 2 4 0 】

本発明の治療的組み合わせで使用されるパレコキシブは、米国特許第 5 , 9 3 2 , 5 9 8 号に記載の方法で製造することができる。

本発明の治療的組み合わせで使用されるロフェコキシブは、米国特許第 5 , 4 7 4 , 9 9 5 号に記載の方法で製造することができる。

20

【 0 2 4 1 】

本発明の治療的組み合わせで使用されるデラコキシブは米国特許第 5 , 5 2 1 , 2 0 7 号に記載の方法により製造することができる。

本発明の治療的組み合わせで使用される化合物 M K - 6 6 3 はW O 9 8 / 0 3 4 8 4 に記載の方法で製造することができる。

【 0 2 4 2 】

本発明の治療的組み合わせで使用される化合物 N S - 3 9 8 は米国特許第 4 , 8 8 5 , 3 6 7 号に記載の方法で製造することができる。

本発明の治療的組み合わせで使用される A B T - 9 6 3 はW O 0 0 / 2 4 7 1 9 に記載の方法で製造することができる。

30

【 0 2 4 3 】

エストロゲン性ステロイドは好ましくは、エチニルエストラジオール、17 β -エストラジオールおよびメストラノールからなる群から選択されるが、それらに限定されない。さらにより好ましいエストロゲン性ステロイドはエチニルエストラジオールである。

【 0 2 4 4 】

プロゲスチン性ステロイドは好ましくは、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン酢酸、ノルゲステメート、エチノジオール酢酸、デソゲストレル、ノルゲストレル、ゲストデン、3-ケトデソゲストレル、O r g 3 0 6 5 9、ジエノゲスト、トリメゲストンおよびノルエチンドロンからなる群から選択されるが、それらに限定されない。

【 0 2 4 5 】

より好ましくは、プロゲスチン性ステロイドは、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン酢酸、ノルゲステメート、エチノジオール酢酸、デソゲストレル、ノルゲストレルおよびノルエチンドロンからなる群から選択される。

40

【 0 2 4 6 】

さらにより好ましくは、プロゲスチン性ステロイドはレボノルゲストレル、ノルエチンドロン酢酸およびノルエチンドロンからなる群から選択される。

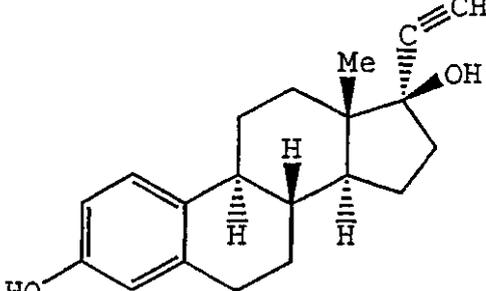
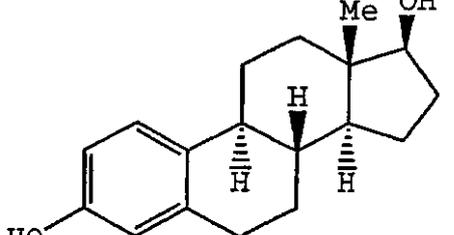
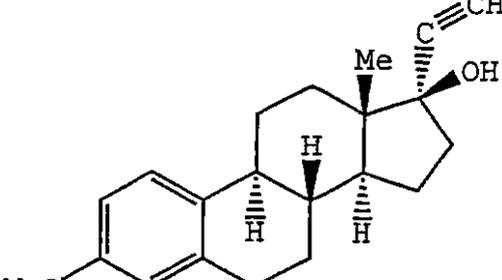
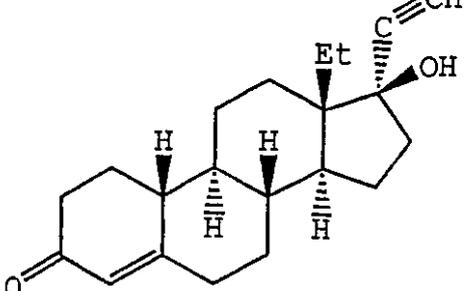
好ましいエストロゲンおよびプロゲスチン性ステロイドの構造および C A S 登録番号を以下の表 4 に示す。

【 0 2 4 7 】

【 表 9 】

50

表4. 性ステロイド構造

| 名称 | CAS 登録番号 | 構造 |
|------------------|-------------|--|
| エチニル エストラジオール | 57-63-6 |  |
| 17β- エストラジオール | 50-28-2 |  |
| メストラノール | 72-33-3 |  |
| レボノルゲストレル | 797-63-7 |  |

10

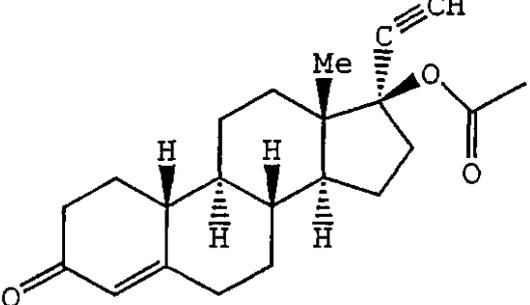
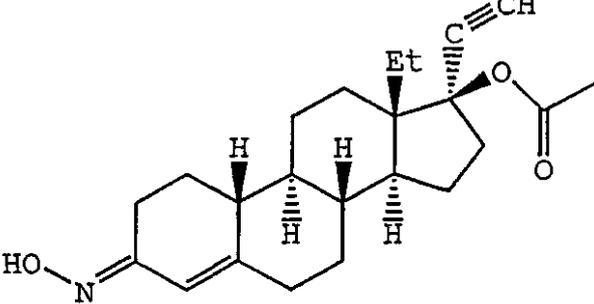
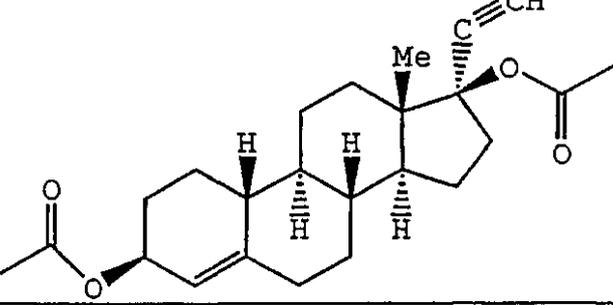
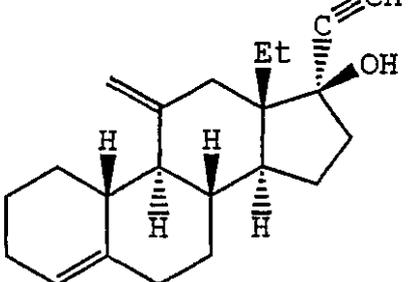
20

30

【 0 2 4 8 】

【 表 1 0 】

表4. 性ステロイド構造

| 名称 | CAS 登録番号 | 構造 |
|----------------|----------------|--|
| ノルエチンドロン 酢酸 | 51-98-9 |  |
| ノルゲスチメート | 35189- 28-7 |  |
| エチノジオール 二酢酸 | 297-76-7 |  |
| デソゲストレル | 54024- 22-5 |  |

10

20

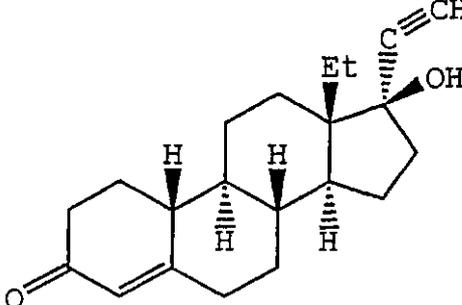
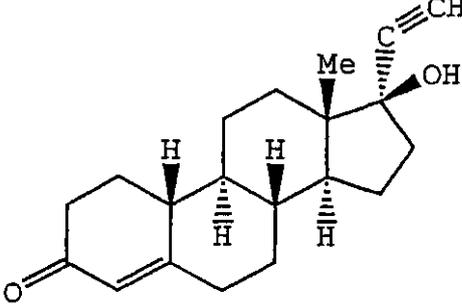
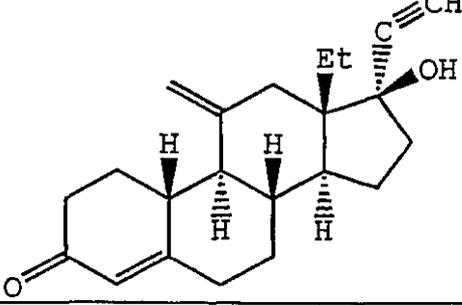
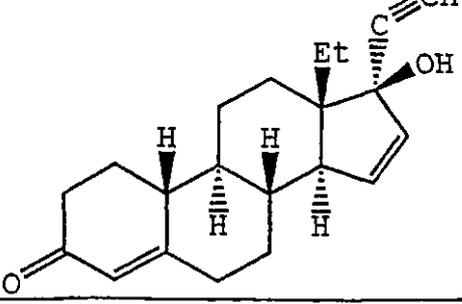
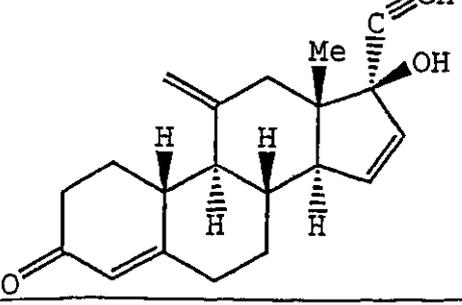
30

40

【 0 2 4 9 】

【 表 1 1 】

表4. 性ステロイド構造

| 名称 | CAS 登録番号 | 構造 |
|-----------------|-----------------|--|
| ノルゲストレル | 6533-00- 2 |  |
| ノルエチンドロン | 68-22-4 |  |
| 3- ケトデソゲストレル | 54048- 10-1 |  |
| ゲストデン | 60282- 87-3 |  |
| Org 30659 | 110072- 15-6 |  |

10

20

30

40

【 0 2 5 0 】

【 表 1 2 】

表4. 性ステロイド構造

| 名称 | CAS 登録番号 | 構造 |
|---------|----------------|----|
| トリメゲストン | 74513- 62-5 | |
| ジェノゲスト | 65928- 58-7 | |

10

20

【0251】

以下の表5に示す参考文献は、本明細書に記載の本発明の用途に適切な各種性ステロイド、およびそれらの製造の手順を記載し、それによってそれぞれ参照として援用する。

【0252】

【表13】

表5. 性ステロイド参考文献

| 性ステロイド | 参考文献 |
|--------------|-----------------|
| エチニルエストラジオール | 米国特許第3,759,961号 |
| 17β-エストラジオール | 米国特許第3,274,182号 |
| メストラノール | 米国特許第3,759,961号 |
| レボノルゲストレル | 米国特許第3,759,961号 |
| ノルエチンドロン酢酸 | 米国特許第3,408,371号 |
| ノルゲスチメート | 米国特許第4,027,019号 |
| エチノジオール二酢酸 | 米国特許第3,383,384号 |
| デソゲストレル | 米国特許第3,927,046号 |

30

40

【0253】

【表14】

表5. 性ステロイド参考文献

| 性ステロイド | 参考文献 |
|-------------|-------------------|
| ノルゲストレル | 米国特許第3, 892, 779号 |
| ノルエチンドロン | 米国特許第3, 383, 384号 |
| 3-ケトデソゲストレル | 米国特許第4, 371, 529号 |
| ゲストデン | 米国特許第4, 081, 537号 |
| Org 30659 | 米国特許第5, 236, 913号 |
| トリメゲストン | 米国特許第4, 273, 771号 |
| ジェノゲスト | 米国特許第4, 167, 517号 |

10

【0254】

本発明で有用な化合物は不斉炭素を持たなくてもよいが、またはそのかわり、有用な化合物が1以上の不斉炭素を有していてもよい。有用な化合物が1以上の不斉炭素を有する場合、それらはしたがってラセミ体および立体異性体、たとえばジアステレオマーおよびエナンチオマーを、共に純粋な形状で、および混合して含む。そのような立体異性体は慣用の技術を使用して、エナンチオマー出発物質を反応させることによるか、本発明の化合物の異性体を分離することのいずれかにより、製造することができる。

【0255】

異性体は幾何異性体、たとえば二重結合に対するシス異性体またはトランス異性体を含んでいてもよい。そのような異性体はすべて本発明において有用な化合物として企図する。

20

【0256】

本発明において有用な化合物はまた互変異性体を含む。

本発明において有用な化合物はまたそれらの塩、溶媒和物およびプロドラッグを含む。

【0257】

投与量、製剤および投与経路

上記の状態の予防または治療のために、本発明の組み合わせおよび方法において有用な複数の化合物を化合物それ自体として使用することができる。薬剤的に受容できる塩は、それらの親化合物に比べて水溶性が高いため、医学的適用にとりわけ適する。そのような塩は明確に、薬剤的に受容できるアニオンまたはカチオンを有していなければならない。本発明の化合物の適切な薬剤的に受容できる酸付加塩は、可能な場合、無機酸、たとえば塩化水素酸、臭化水素酸、ホスホン酸、メタホスホン酸、硝酸、スルホン酸、および硫酸、ならびに有機酸、たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン(パモ)酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸、b-ヒドロキシブチル酸、ガラクトール酸およびガラクトン酸に由来するものを含む。

30

40

【0258】

本発明の化合物の適切な薬剤的に受容できる塩基付加塩は、金属イオン塩および有機イオン塩を含む。より好ましい金属イオン塩は適切なアルカリ金属(Ia群)塩、アルカリ土類金属(IIa群)塩および他の生理的に受容できる金属イオンを含むが、それらに限定されない。そのような塩はアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛のイオンから作成することができる。好ましい有機塩は、トリメチルアミン、ジエチルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、塩素、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン

50

) およびプロカインを部分的に含む、3級アミンおよび4級アンモニウム塩から作成することができる。当業者は慣用の方法により、上記の塩のすべてを本発明の対応する化合物から製造することができる。

【0259】

本発明において有用な化合物は、受容可能なキャリアと共に医薬組成物の形状で提示することができる。キャリアはもちろん、組成物の他の成分と適合するという意味において受容可能でなければならず、受容者に有害であってはならない。キャリアは固体もしくは液体、または両方であってもよく、そして好ましくは単位服用量、たとえば活性化合物の重量で0.05%から95%まで含むことができる錠剤として、化合物と共に製剤される。また、本発明の他の化合物を含む、他の薬理的に活性な物質が含まれていてもよい。本発明の医薬組成物は、本質的に成分を混合することによる、調剤の公知の技術のいずれかにより製造することができる。

10

【0260】

場合により、本発明の組み合わせはシクロオキシゲナーゼ 2 阻害化合物および性ステロイド化合物を含む組成物を含むことができる。そのような組成物において、シクロオキシゲナーゼ 2 阻害化合物および性ステロイドは単位剤形、たとえば丸剤、カプセル剤、または両化合物を含む液体として存在することができる。

【0261】

これらの化合物は、個々の治療用化合物として、または治療用化合物の組み合わせとしてのいずれかで、薬剤に関連した用途に利用できる任意の慣用の手順により投与することができる。

20

【0262】

所望する生物学的作用を得るために必要な化合物の量は、もちろん多数の因子、たとえば選択された具体的な化合物、意図する用途、投与様式、および受容者の臨床状態に依存するであろう。

【0263】

投与量

約0.1mgから約10,000mgまでの活性成分化合物を含むCOX-2阻害剤の投与量レベルが上記の状態の治療に有用であり、約0.1mgから約1,000mgまでが好ましいレベルであり、そして約5mgから約500mgまでがさらに好ましいレベルである。活性成分の量は、治療される受容者および具体的な投与様式に依存して変化するであろう。

30

【0264】

しかし、いずれか特定の患者の具体的な用量は、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性、飲食物、投与時期、排泄速度、薬物の組み合わせ、および治療する特定の疾患の重症度、および投与形式を含む、種々の因子に依存するであろうということを理解すべきである。

【0265】

投与量は一般に安全性および効力を最適化するように決定することができる。一般に、初期の*in vitro*での用量-作用関係が、患者への投与のための適切な量に関する有用な指針を提供することができる。動物モデルにおける研究はまた、本発明に従った癌の治療のための効果的な投与量に関する指針として使用することができる。治療プロトコルに関しては、投与される量は、投与される具体的な薬剤、投与経路、具体的な患者の状態などを含むいくつかの因子に依存するであろうということを理解すべきである。一般的に、*in vitro*で効果的であることが見いだされた濃度に対応する血清レベルを得るために有効な化合物の量を投与することが所望される。したがって、化合物がたとえば10μMで*in vitro*での活性を示すことが見いだされている場合、*in vivo*で約10μMの濃度を提供するために有効な量の薬物を投与することが所望される。これらのパラメータの決定は、好都合には当技術分野の技術の範囲内である。これらの検討事項、ならびに有効な製剤および投与手順は当技術分野で公知であり、標準的な教科書に記

40

50

載されている。

【0266】

エストロゲン活性が約5～75 μ gエチニルエストラジオールに相当する1日投与量のエストロゲン性ステロイドが上記の状態の治療に有用であり、好ましいレベルは約10 μ gから約50 μ gまで、さらにより好ましいレベルは約15 μ gから約35 μ gまでである。他のエストロゲン性ステロイドの実際の投与量レベルは、エチニルエストラジオールに関して記載されたレベルに関連して変化してもよい。プロゲスチン活性が約10～600 μ gレボノルゲストレルに相当する1日投与量のプロゲスチン性ステロイドが上記の状態の治療に有用であり、好ましいレベルは約25 μ gから約400 μ gまでであり、さらにより好ましいレベルは約50 μ gから約200 μ gまでである。他のプロゲスチン性ステ

10

【0267】

本発明の化合物は、医薬組成物として製剤することができる。そのような組成物はしたがって、慣用の薬剂的に受容できる非毒性のキャリア、アジュバント、およびベヒクルを適宜含む投与量単位製剤として、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、直腸内に、または局所的に投与することができる。薬物の製剤は、たとえば、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975に記載される。薬物製剤についての他の記載はLieberman, H. A. and Lachman, L. 編、Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York., 1980に見いだすことができる。

20

【0268】

経口投与のための固体剤形としてはカプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、および顆粒剤を挙げることができる。そのような固体剤形では、本発明の化合物は通常、指示された投与経路に適切な、1以上のアジュバントと結合する。経口的に投与する場合、企図した阻害剤化合物は乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールと混合してもよく、その後都合のよい投与のために錠剤化またはカプセル化される。そのような錠剤またはカプセル剤は、ヒドロキシメチルセルロース中に活性化合物を分散させることにより提供できるような、徐放剤を含むことができる。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形はまた、クエン酸ナトリウム、炭酸または炭酸水素マグネシウムまたはカルシウムのような緩衝薬を含むことができる。錠剤および丸剤はさらに腸溶コーティングをして製造することができる。

30

【0269】

経口投与のための液体剤形は、当技術分野で通常使用する水のような不活性な希釈剤を含む、薬剂的に受容できる乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを含むこと

40

【0270】

本明細書で使用する非経口的という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、鎖骨内注射、または注入技術を含む。注射可能な製剤、たとえば滅菌した注射可能な水性または油性懸濁液は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤することができる。滅菌した注射可能な製剤はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌した注射可能な溶液または懸濁液、たとえば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用することができる、受容可能なベヒクルおよび溶媒には水、リンゲル液、および等張食塩水が挙げられる。さらに、滅菌した不揮発性油が溶媒また

50

は懸濁媒質として慣用的に使用される。この目的には、合成モノ - またはジグリセリドを含む、任意の刺激の少ない不揮発性油を使用することができる。さらに、注射用製剤にはオレイン酸のような脂肪酸が使用される。ジメチルアセタミド、イオン性および非イオン性界面活性剤を含む界面活性剤、ポリエチレングリコールを使用してもよい。上記のような溶媒および湿潤剤の混合物も有用である。

【0271】

治療目的には、非経口的投与のための製剤は、水性または非水性等張滅菌注射溶液または懸濁液の形状であってもよい。これらの溶液および懸濁液は、滅菌した粉末または顆粒から製造してもよく、経口投与のための製剤での使用のために記載された1以上のキャリアまたは希釈剤を有する。企図した治療用化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または各種緩衝液に溶解することができる。他のアジュバントおよび投与様式は、薬剤技術分野で公知である。

10

【0272】

薬物の直腸内投与のための座剤は、ココアバター、合成モノ - 、ジ - またはトリグリセリド、脂肪酸およびポリエチレングリコールのような適切で非刺激性の賦形剤と薬物を混合することにより製造してもよく、それらは通常の温度では固体であるが、直腸内温度では液体であり、したがって直腸内で溶解し、薬物を放出する。

【0273】

局所投与には、経皮パッチやイオン浸透療法装置のような経皮投与法の使用も包含される。

20

キャリア物質と組合わせて単一の投与形態を製造することのできる活性成分の量は、治療される哺乳類受容者および具体的な投与方式によって変化する。

【0274】

治療計画

本発明の化合物および/または組成物により、疾患の要素として月経困難を有する疾患状態を予防する、緩和する、もしくは改善するための、または別の月経困難症に関連した疾患から保護するか、もしくはそれを治療するための投与計画は、各種因子に従って選択される。これらは、患者の型、年齢、体重、飲食物、および医学的状態、疾患の重症度、投与経路、使用する具体的な化合物の活性、効力、薬物動態学および毒性学的特徴のような薬理的に考慮すべき事柄、薬物送達系を使用するかどうか、ならびに化合物を薬物組合せの一部として投与するかどうかを含む。したがって、実際に使用する投与計画は、広範に変化し、そして上記の好ましい投与計画から逸脱してもよい。

30

【0275】

再生可能な月経期間を生み出すために、経口的に活性な性ステロイドの毎日投与の具体的な組合せを使用して、短期間(24~48時間)内での月経の開始を薬理的に調節することになる。これらのステロイドは、卵胞ホルモン成分および黄体ホルモン成分を含み、後者の作用が優勢である。そのような処方計画の使用はまた、月経時の血液損失を軽減し、子宮内膜増殖を抑制する。

【0276】

子宮内膜増殖を調節するための経口的に活性な性ステロイドの毎日の使用は、それらの中断時から48~72時間以内に月経を開始するであろう。性ステロイドの中断後24時間目に開始するセレコキシブのようなシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤の添加は、事象を同調させ、ステロイドホルモン使用中により引き起こされる増大したプロスタグランジン合成の開始時にシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤が再び投与されるであろう。シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤は、各種処方計画により、月経の終わりまで投与してもよい。たとえば、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤は毎日(od)、1日2回(bid)または1日3回(tid)投与することができる。したがって、本発明は毎日の経口的に活性な性ステロイド、その後の選択的COX-2阻害剤の逐次的投与を表す。これは規則的スケジュール(28日毎)で投与され、性ステロイドは21日間、その後シクロオキシゲナーゼ-

40

50

2 阻害剤が 2 から 7 日間投与される。より好ましくは、性ステロイドは 2 1 日間、その後シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤が 4 ~ 7 日間投与される。

【 0 2 7 7 】

本明細書で開示された化合物または組成物による治療を受ける患者は、組合せ治療の有効性を確認するために定期的にモニターされてもよい。そのようなデータの継続的な解析が治療中の治療計画の変更を可能にし、その結果治療用化合物のそれぞれの型の最適有効量が期間内の任意の時期に投与され、その結果治療期間も決定することができる。このようにして、治療計画 / 投与計画を治療経過にわたり合理的に変更し、最低量であると当時に十分な有効性を示す治療化合物を投与し、そして月経困難に関連した状態を首尾よく治療するために必要な期間だけ投与を継続することができる。

10

【 0 2 7 8 】

本明細書に開示された組合せ治療の潜在的な利点が、月経困難に関連した状態を治療するために効果的な任意の個々の治療用化合物、またはすべての治療用化合物の減少した投与量であってもよい。投与量減少は単独療法に比べた場合、個々の治療用化合物の副作用の緩和を含む利点を提供するであろう。

【 0 2 7 9 】

本発明のいくつかの態様の一つは、月経困難症の予防または治療に有用な第 1 の量の COX - 2 阻害剤および第 2 の量の性ステロイドを含む組合せ治療を提供し、ここで上記の第 1 および第 2 の量は、合せて上記化合物の月経困難症 有効量となる。たとえば、本発明の多くの態様の一つは、ピラゾール COX - 2 阻害剤、エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルの治療量を含む、組合せ治療計画である。

20

【 0 2 8 0 】

以下の限定的でない実施例は本発明の各種の側面を説明するのに役立つ。

【 0 2 8 1 】

実施例

表 6 は本発明のいくつかの組合せの実施例を説明し、ここで組合せは第 1 の量の COX - 2 阻害剤源、第 2 の量のエストロゲン性ステロイドおよび第 3 の量のプロゲステロン性ステロイドを含み、ここでそれらの量は合せて化合物の月経困難症 有効量を成す。

【 0 2 8 2 】

【表 1 5】

30

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 1 | C 1 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 2 | C 2 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 3 | C 3 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 4 | C 4 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 5 | C 5 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 6 | C 6 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 7 | C 7 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 8 | C 8 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 9 | C 9 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 10 | C 10 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 11 | C 11 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 12 | C 12 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 13 | C 13 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 14 | C 14 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 15 | C 15 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 16 | C 16 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 17 | C 17 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 18 | C 18 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 19 | C 19 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 20 | C 20 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 21 | C 21 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 22 | C 22 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 23 | C 23 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 24 | C 24 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 25 | C 25 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 26 | C 26 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 27 | C 27 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 28 | C 28 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 29 | C 29 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 30 | C 30 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 31 | C 31 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |

10

20

30

40

【 0 2 8 3 】

【 表 1 6 】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 32 | C32 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 33 | C33 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 34 | C34 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 35 | C35 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 36 | C36 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 37 | C37 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 38 | C38 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 39 | C39 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 40 | C40 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 41 | C41 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 42 | C42 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 43 | C43 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 44 | C44 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 45 | C45 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 46 | C46 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 47 | C47 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 48 | C48 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 49 | C49 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 50 | C50 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 51 | C51 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 52 | C52 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 53 | C53 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 54 | C54 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 55 | C55 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 56 | C56 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 57 | C57 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 58 | C58 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 59 | C59 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 60 | C60 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 61 | C61 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 62 | C62 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 63 | C63 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |

10

20

30

40

【0284】

【表17】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 64 | C64 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 65 | C65 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 66 | C66 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 67 | C67 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 68 | C1 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 69 | C2 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 70 | C3 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 71 | C4 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 72 | C5 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 73 | C6 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 74 | C7 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 75 | C8 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 76 | C9 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 77 | C10 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 78 | C11 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 79 | C12 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 80 | C13 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 81 | C14 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 82 | C15 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 83 | C16 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 84 | C17 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 85 | C18 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 86 | C19 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 87 | C20 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 88 | C21 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 89 | C22 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 90 | C23 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 91 | C24 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 92 | C25 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 93 | C26 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 94 | C27 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 95 | C28 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 96 | C29 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |

10

20

30

40

【0285】

【表18】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 97 | C30 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 98 | C31 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 99 | C32 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 100 | C33 | エチニルエストラジオール | レボノルゲストレル |
| 101 | C34 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 102 | C35 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 103 | C36 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 104 | C37 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 105 | C38 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 106 | C39 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 107 | C40 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 108 | C41 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 109 | C42 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 110 | C43 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 111 | C44 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 112 | C45 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 113 | C46 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 114 | C47 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 115 | C48 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 116 | C49 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 117 | C50 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 118 | C51 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 119 | C52 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 120 | C53 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 121 | C54 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 122 | C55 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 123 | C56 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 124 | C57 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 125 | C58 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 126 | C59 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 127 | C60 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 128 | C61 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 129 | C62 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |

10

20

30

40

【0286】

【表19】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 130 | C63 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 131 | C64 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 132 | C65 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 133 | C66 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 134 | C67 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン酢酸 |
| 135 | C1 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 136 | C2 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 137 | C3 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 138 | C4 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 139 | C5 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 140 | C6 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 141 | C7 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 142 | C8 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 143 | C9 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 144 | C10 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 145 | C11 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 146 | C12 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 147 | C13 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 148 | C14 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 149 | C15 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 150 | C16 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 151 | C17 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 152 | C18 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 153 | C19 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 154 | C20 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 155 | C21 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 156 | C22 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 157 | C23 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 158 | C24 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 159 | C25 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 160 | C26 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 161 | C27 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 162 | C28 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |

10

20

30

40

【0287】

【表20】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 163 | C29 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 164 | C30 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 165 | C31 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 166 | C32 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 167 | C33 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 168 | C34 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 169 | C35 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 170 | C36 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 171 | C37 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 172 | C38 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 173 | C39 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 174 | C40 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 175 | C41 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 176 | C42 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 177 | C43 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 178 | C44 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 179 | C45 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 180 | C46 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 181 | C47 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 182 | C48 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 183 | C49 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 184 | C50 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 185 | C51 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 186 | C52 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 187 | C53 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 188 | C54 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 189 | C55 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 190 | C56 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 191 | C57 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 192 | C58 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 193 | C59 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 194 | C60 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 195 | C61 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |

10

20

30

40

【0288】

【表21】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 196 | C62 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 197 | C63 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 198 | C64 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 199 | C65 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 200 | C66 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 201 | C67 | エチニルエストラジオール | ノルゲステメート |
| 202 | C1 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 203 | C2 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |

10

【0289】

【表22】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲスチン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|--------------|
| 204 | C3 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 205 | C4 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 206 | C5 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 207 | C6 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 208 | C7 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 209 | C8 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 210 | C9 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 211 | C10 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 212 | C11 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 213 | C12 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 214 | C13 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 215 | C14 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 216 | C15 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 217 | C16 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 218 | C17 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 219 | C18 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 220 | C19 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 221 | C20 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 222 | C21 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 223 | C22 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 224 | C23 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 225 | C24 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 226 | C25 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 227 | C26 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 228 | C27 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 229 | C28 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 230 | C29 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 231 | C30 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 232 | C31 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 233 | C32 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 234 | C33 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 235 | C34 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |

10

20

30

40

【0290】

【表23】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 236 | C35 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 237 | C36 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 238 | C37 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 239 | C38 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 240 | C39 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 241 | C40 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 242 | C41 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 243 | C42 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 244 | C43 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 245 | C44 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 246 | C45 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 247 | C46 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 248 | C47 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 249 | C48 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 250 | C49 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 251 | C50 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 252 | C51 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 253 | C52 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 254 | C53 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 255 | C54 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 256 | C55 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 257 | C56 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 258 | C57 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 259 | C58 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 260 | C59 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 261 | C60 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 262 | C61 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 263 | C62 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 264 | C63 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 265 | C64 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 266 | C65 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 267 | C66 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |

10

20

30

40

【0291】

【表24】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 268 | C67 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 269 | C1 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 270 | C2 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 271 | C3 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 272 | C4 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 273 | C5 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 274 | C6 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 275 | C7 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 276 | C8 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 277 | C9 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 278 | C10 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 279 | C11 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 280 | C12 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 281 | C13 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 282 | C14 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 283 | C15 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 284 | C16 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 285 | C17 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 286 | C18 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 287 | C19 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 288 | C20 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 289 | C21 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 290 | C22 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 291 | C23 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 292 | C24 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 293 | C25 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 294 | C26 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 295 | C27 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 296 | C28 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 297 | C29 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 298 | C30 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 299 | C31 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |

10

20

30

40

【0292】

【表25】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲスチン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|--------------|
| 300 | C32 | エチニルエストラジオール | エチノジオール二酢酸 |
| 301 | C33 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 302 | C34 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 303 | C35 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 304 | C36 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 305 | C37 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 306 | C38 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 307 | C39 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 308 | C40 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 309 | C41 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 310 | C42 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 311 | C43 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 312 | C44 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 313 | C45 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 314 | C46 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 315 | C47 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 316 | C48 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 317 | C49 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 318 | C50 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 319 | C51 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 320 | C52 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 321 | C53 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 322 | C54 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 323 | C55 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 324 | C56 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 325 | C57 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 326 | C58 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 327 | C59 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 328 | C60 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 329 | C61 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 330 | C62 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 331 | C63 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |

10

20

30

40

【0293】

【表26】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 332 | C64 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 333 | C65 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 334 | C66 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 335 | C67 | エチニルエストラジオール | デソゲストレル |
| 336 | C1 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 337 | C2 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 338 | C3 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 339 | C4 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 340 | C5 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 341 | C6 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 342 | C7 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 343 | C8 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 344 | C9 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 345 | C10 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 346 | C11 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 347 | C12 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 348 | C13 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 349 | C14 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 350 | C15 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 351 | C16 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 352 | C17 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 353 | C18 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 354 | C19 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 355 | C20 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 356 | C21 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 357 | C22 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 358 | C23 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 359 | C24 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 360 | C25 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 361 | C26 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 362 | C27 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 363 | C28 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |

10

20

30

40

【0294】

【表27】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 364 | C29 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 365 | C30 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 366 | C31 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 367 | C32 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 368 | C33 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 369 | C34 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 370 | C35 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 371 | C36 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 372 | C37 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 373 | C38 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 374 | C39 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 375 | C40 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 376 | C41 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 377 | C42 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 378 | C43 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 379 | C44 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 380 | C45 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 381 | C46 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 382 | C47 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 383 | C48 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 384 | C49 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 385 | C50 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 386 | C51 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 387 | C52 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 388 | C53 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 389 | C54 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 390 | C55 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 391 | C56 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 392 | C57 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 393 | C58 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 394 | C59 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 395 | C60 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |

10

20

30

40

【0295】

【表28】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 396 | C61 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 397 | C62 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 398 | C63 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 399 | C64 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 400 | C65 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 401 | C66 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 402 | C67 | エチニルエストラジオール | ノルゲストレル |
| 403 | C1 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 404 | C2 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 405 | C3 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 406 | C4 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 407 | C5 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 408 | C6 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 409 | C7 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 410 | C8 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 411 | C9 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 412 | C10 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 413 | C11 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 414 | C12 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 415 | C13 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 416 | C14 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 417 | C15 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 418 | C16 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 419 | C17 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 420 | C18 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 421 | C19 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 422 | C20 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 423 | C21 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 424 | C22 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 425 | C23 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 426 | C24 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 427 | C25 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |

10

20

30

40

【0296】

【表29】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲスチン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|--------------|
| 428 | C26 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 429 | C27 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 430 | C28 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 431 | C29 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 432 | C30 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 433 | C31 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 434 | C32 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 435 | C33 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 436 | C34 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 437 | C35 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 438 | C36 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 439 | C37 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 440 | C38 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 441 | C39 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 442 | C40 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 443 | C41 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 444 | C42 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 445 | C43 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 446 | C44 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 447 | C45 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 448 | C46 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 449 | C47 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 450 | C48 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 451 | C49 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 452 | C50 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 453 | C51 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 454 | C52 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 455 | C53 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 456 | C54 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 457 | C55 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 458 | C56 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 459 | C57 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |

10

20

30

40

【0297】

【表30】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 460 | C58 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 461 | C59 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 462 | C60 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 463 | C61 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 464 | C62 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 465 | C63 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 466 | C64 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 467 | C65 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 468 | C66 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 469 | C67 | エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン |
| 470 | C1 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 471 | C2 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 472 | C3 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 473 | C4 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 474 | C5 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 475 | C6 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 476 | C7 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 477 | C8 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 478 | C9 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 479 | C10 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 480 | C11 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 481 | C12 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 482 | C13 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 483 | C14 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 484 | C15 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 485 | C16 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 486 | C17 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 487 | C18 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 488 | C19 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 489 | C20 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 490 | C21 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 491 | C22 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |

10

20

30

40

【0298】

【表31】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 492 | C23 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 493 | C24 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 494 | C25 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 495 | C26 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 496 | C27 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 497 | C28 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 498 | C29 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 499 | C30 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 500 | C31 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 501 | C32 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 502 | C33 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 503 | C34 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 504 | C35 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 505 | C36 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 506 | C37 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 507 | C38 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 508 | C39 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 509 | C40 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 510 | C41 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 511 | C42 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 512 | C43 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 513 | C44 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 514 | C45 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 515 | C46 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 516 | C47 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 517 | C48 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 518 | C49 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 519 | C50 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 520 | C51 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 521 | C52 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 522 | C53 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 523 | C54 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |

10

20

30

40

【0299】

【表32】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲスチン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|--------------|
| 524 | C55 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 525 | C56 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 526 | C57 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 527 | C58 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 528 | C59 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 529 | C60 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 530 | C61 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 531 | C62 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 532 | C63 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 533 | C64 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 534 | C65 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 535 | C66 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 536 | C67 | エチニルエストラジオール | 3-ケトデソゲステレル |
| 537 | C1 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 538 | C2 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 539 | C3 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 540 | C4 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 541 | C5 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 542 | C6 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 543 | C7 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 544 | C8 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 545 | C9 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 546 | C10 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 547 | C11 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 548 | C12 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 549 | C13 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 550 | C14 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 551 | C15 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 552 | C16 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 553 | C17 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 554 | C18 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 555 | C19 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |

10

20

30

40

【0300】

【表33】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲスチン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|--------------|
| 556 | C20 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 557 | C21 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 558 | C22 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 559 | C23 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 560 | C24 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 561 | C25 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 562 | C26 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 563 | C27 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 564 | C28 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 565 | C29 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 566 | C30 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 567 | C31 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 568 | C32 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 569 | C33 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 570 | C34 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 571 | C35 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 572 | C36 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 573 | C37 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 574 | C38 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 575 | C39 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 576 | C40 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 577 | C41 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 578 | C42 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 579 | C43 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 580 | C44 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 581 | C45 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 582 | C46 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 583 | C47 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 584 | C48 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 585 | C49 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 586 | C50 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 587 | C51 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |

10

20

30

40

【0301】

【表34】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲスチン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|--------------|
| 588 | C52 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 589 | C53 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 590 | C54 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 591 | C55 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 592 | C56 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 593 | C57 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 594 | C58 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 595 | C59 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 596 | C60 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 597 | C61 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 598 | C62 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 599 | C63 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 600 | C64 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 601 | C65 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 602 | C66 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 603 | C67 | エチニルエストラジオール | ゲストデン |
| 604 | C1 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 605 | C2 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 606 | C3 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 607 | C4 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 608 | C5 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 609 | C6 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 610 | C7 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 611 | C8 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 612 | C9 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 613 | C10 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 614 | C11 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 615 | C12 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 616 | C13 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 617 | C14 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 618 | C15 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 619 | C16 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |

10

20

30

40

【0302】

【表35】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 620 | C17 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 621 | C18 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 622 | C19 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 623 | C20 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 624 | C21 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 625 | C22 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 626 | C23 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 627 | C24 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 628 | C25 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 629 | C26 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 630 | C27 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 631 | C28 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 632 | C29 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 633 | C30 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 634 | C31 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 635 | C32 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 636 | C33 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 637 | C34 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 638 | C35 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 639 | C36 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 640 | C37 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 641 | C38 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 642 | C39 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 643 | C40 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 644 | C41 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 645 | C42 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 646 | C43 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 647 | C44 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 648 | C45 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 649 | C46 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 650 | C47 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 651 | C48 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |

10

20

30

40

【0303】

【表36】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 652 | C49 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 653 | C50 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 654 | C51 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 655 | C52 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 656 | C53 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 657 | C54 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 658 | C55 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 659 | C56 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 660 | C57 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 661 | C58 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 662 | C59 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 663 | C60 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 664 | C61 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 665 | C62 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 666 | C63 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 667 | C64 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 668 | C65 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 669 | C66 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 670 | C67 | エチニルエストラジオール | Org 30659 |
| 671 | C1 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 672 | C2 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 673 | C3 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 674 | C4 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 675 | C5 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 676 | C6 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 677 | C7 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 678 | C8 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 679 | C9 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 680 | C10 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 681 | C11 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 682 | C12 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 683 | C13 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |

10

20

30

40

【0304】

【表37】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 684 | C14 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 685 | C15 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 686 | C16 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 687 | C17 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 688 | C18 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 689 | C19 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 690 | C20 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 691 | C21 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 692 | C22 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 693 | C23 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 694 | C24 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 695 | C25 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 696 | C26 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 697 | C27 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 698 | C28 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 699 | C29 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 700 | C30 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 701 | C31 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 702 | C32 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 703 | C33 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 704 | C34 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 705 | C35 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 706 | C36 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 707 | C37 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 708 | C38 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 709 | C39 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 710 | C40 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 711 | C41 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 712 | C42 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 713 | C43 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 714 | C44 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 715 | C45 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |

10

20

30

40

【0305】

【表38】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 716 | C46 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 717 | C47 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 718 | C48 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 719 | C49 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 720 | C50 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 721 | C51 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 722 | C52 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 723 | C53 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 724 | C54 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 725 | C55 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 726 | C56 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 727 | C57 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 728 | C58 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 729 | C59 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 730 | C60 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 731 | C61 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 732 | C62 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 733 | C63 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 734 | C63 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 735 | C65 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 736 | C66 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 737 | C67 | エチニルエストラジオール | トリメゲストン |
| 738 | C1 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 739 | C2 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 740 | C3 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 741 | C4 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 742 | C5 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 743 | C6 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 744 | C7 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 745 | C8 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 746 | C9 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 747 | C10 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |

10

20

30

40

【0306】

【表39】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 748 | C11 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 749 | C12 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 750 | C13 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 751 | C14 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 752 | C15 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 753 | C16 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 754 | C17 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 755 | C18 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 756 | C19 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 757 | C20 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 758 | C21 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 759 | C22 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 760 | C23 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 761 | C24 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 762 | C25 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 763 | C26 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 764 | C27 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 765 | C28 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 766 | C29 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 767 | C30 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 768 | C31 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 769 | C32 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 770 | C33 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 771 | C34 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 772 | C35 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 773 | C36 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 774 | C37 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 775 | C38 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 776 | C39 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 777 | C40 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 778 | C41 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 779 | C42 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |

10

20

30

40

【0307】

【表40】

表6. 組み合わせ例

| 実施例 | COX-2阻害剤 | エストロゲン性ステロイド | プロゲステロン性ステロイド |
|-----|----------|--------------|---------------|
| 780 | C43 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 781 | C44 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 782 | C45 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 783 | C46 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 784 | C47 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 785 | C48 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 786 | C49 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 787 | C50 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 788 | C51 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 789 | C52 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 790 | C53 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 791 | C54 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 792 | C55 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 793 | C56 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 794 | C57 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 795 | C58 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 796 | C59 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 797 | C60 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 798 | C61 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 799 | C62 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 800 | C63 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 801 | C64 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 802 | C65 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 803 | C66 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |
| 804 | C67 | エチニルエストラジオール | ジェノゲスト |

10

20

30

40

50

【0308】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の有用性は、以下のアッセイにより示すことができる。これらのアッセイは、本質的に本発明の有用性を示すために認められた手順を使用して、*in vitro* および動物モデルにおいて行われる。

【0309】

ラットカラゲナン足浮腫試験

カラゲニン足浮腫試験は、本質的に Winter, et al., (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)) に記載の材料、試薬および手順により行われる。雄 Sprague-Dawley ラットは平均体重ができるだけ近くなるようにそれぞれの群において選択する。ラットは試験前、16時間以上水だけを自由に与えて絶食させる。ラットは0.5%メチルセルロースおよび0.25%界面活性剤を含むベヒクル中に懸濁した化合物またはベヒクルのみを経口的に(1mL)投与される。1時間後カラゲナン/滅菌0.9%生理食塩水の1%溶液、0.1mLを足底下に注射し、注射された足部の容積をデジタル表示器の付いた圧力変換器に接続した変位プレチス

モメータで測定する。カラゲナン注射3時間後に、足部の容積を再び測定する。薬物処置動物群の平均足部腫脹をプラセボ処置動物群のものと比較し、浮腫の阻害割合を測定する (Otterness and Bliven, Laboratory Models for Testing NSAIDs, in Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, (J. Lombardino 編、1985))。%阻害はこの手順において測定された対照の足部容積からの%減少を示す。

【0310】

ラットカラゲナン - 誘発鎮痛試験

ラットカラゲナンを使用した鎮痛試験は、本質的に Hargreaves, et al., (Pain, 32, 77 (1988)) に記載の材料、試薬および手順により行われる。雄 Sprague-Dawley ラットは、カラゲナン - 足浮腫試験に関して先に記載されたように処置する。カラゲナン注射3時間後に、床の下に配置可能な、放射熱源としての高輝度ランプの付いた透明な床を持つ特殊なプレキシガラス容器にラットを入れる。初めの20分間後、注射した足部、または反対側の注射しない足部のいずれかに熱刺激を与える。足部を引っ込めること (withdrawal) により光が遮断されると、光電セルがランプおよびタイマーを消す。その後、ラットが足を引っ込めるまでの時間を測定する。対照および薬物処理群の足部を引っ込めるまでの潜伏時間を秒で測定し、足部を引っ込める痛覚過敏の阻害割合を測定する。

10

【0311】

in vitroでのCOX - 1およびCOX - 2活性の評価

本発明の化合物はCOX - 2の *in vitro*における阻害を示す。実施例で説明する本発明の化合物のCOX - 2阻害活性は以下の方法により測定する。

20

【0312】

a. 組換えバキュロウイルスの作製

ヒトもしくはマウスCOX - 1またはヒトもしくはマウスCOX - 2のいずれかのコーディング領域を含む2.0 kbフラグメントは、D. R. O. Reilly et al (Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual (1992)) の方法に類似した方法で、バキュロウイルストランスファクターpVL1393 (Invitrogen) のBamH1部位にクローニングし、COX - 1およびCOX - 2のトランスファクターを作製する。組換えバキュロウイルスは、リン酸カルシウム法により、線状化バキュロウイルスプラスミドDNA 200 ngと共にバキュロウイルストランスファクターDNA 4 μgをSF9昆虫細胞 (2×10^8) にトランスフェクトすることにより単離する。M. D. Summers and G. E. Smith, A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987) を参照されたい。組換えウイルスは3回のプラーク精製により精製し、高力価 ($10^7 - 10^8$ pfu/ml) のウイルスストックを調製する。大規模な生産には、10リットル発酵装置中で、SF9昆虫細胞 (0.5×10^6 / ml) に感染多重度が0.1になるように組換えバキュロウイルスストックを感染させる。72時間後に、細胞を遠心分離し、1% 3 - [(3 - コールアミドプロピル) ジメチルアンモニオ] - 1 - プロパンスルホネート (CHAPS) を含むTris / ショ糖 (50 mM : 25%、pH 8.0) 中で細胞ペレットをホモゲナイズする。ホモジネートは10,000 x Gで30分間遠心分離し、得られた上清はCOX活性をアッセイするまで80で保存する。

30

40

【0313】

b. COX - 1およびCOX活性のアッセイ

COX活性は、ELISAを使用して、形成されたPGE2 / μg蛋白質 / 時間としてアッセイし、遊離したプロスタグランジンを検出する。適切なCOX酵素を含むCHAPS可溶化昆虫細胞膜は、エピネフリン、フェノール、およびヘムを含むリン酸カリウムバ

50

ッファー (5 0 m M、p H 8 . 0) 中 で、アラキドン酸 (1 0 μ M) を添加してインキュベートする。化合物は、アラキドン酸添加前、1 0 ~ 2 0 分間酵素と共にインキュベートする。アラキドン酸と酵素間の任意の反応は、4 0 μ l 反応混合物を3 7 / 室温に1 0 分間置いた後、1 6 0 μ l E L I S A バッファーおよび2 5 μ M インドメタシン中に加えることにより停止する。形成された P G E 2 は標準 E L I S A 技術 (C a y m a n C h e m i c a l) により測定する。

【 0 3 1 4 】

本明細書の実施例は、先行する実施例に使用された反応物質および/または操作条件を本発明の包括的、または具体的に記載されたそれらと置き換えることにより行うことができる。

10

【 0 3 1 5 】

本発明は上記のように記載されるが、同じことが多くの手段により変化してもよい。そのような変化は本発明の意図および範囲から逸脱すると見なされないことは明らかであり、そのような改変のすべておよび当業者に明らかな等価なものは以下の請求項の範囲内に含まれることを意図する。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/062391 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 45/06**,
A61P 5/24
- (21) International Application Number: PCT/US02/03132
- (22) International Filing Date: 4 February 2002 (04.02.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/266,261 2 February 2001 (02.02.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **PHARMACIA CORPORATION** [US/US]; 800 North Lindbergh Blvd., St. Louis, MO 63167 (US).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): **KRASNOW, Joel** [US/US]; 100 route 206 N., Peapack, NJ 07977 (US).
- (74) Agents: **WARNER, James, M.** et al.; Pharmacia Corporation, 800 N. Lindbergh Blvd. 04E, St. Louis, MO 63167 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:**
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/062391 A2

(54) Title: METHOD OF USING A CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR AND SEX STEROIDS AS A COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF DYSMENORRHEA

(57) Abstract: The present invention provides methods for the treatment and prevention of dysmenorrhea in a woman using a combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and sex steroids.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-1-

METHOD OF USING A CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR AND SEX
STEROIDS AS A COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT AND
PREVENTION OF DYSMENORRHEA

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

The present invention relates to methods for the
treatment and prevention of dysmenorrhea in a woman
using a combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and
10 sex steroids.

Description of the Related Art

In women, the menstrual cycle involves a complex
series of hormonal changes. A consequence of these
15 hormonal changes is the growth of the uterine lining
(referred to as the endometrium). In the absence of
pregnancy, the endometrium is shed in a process called
menstruation. This process involves the release of
prostaglandins, which cause contractions of the smooth
20 muscle in the uterus. In some women, these contractions
cause substantial pain, dysmenorrhea, which interferes
with their daily activities.

The time at which menstruation occurs varies in
that it can not be predicted with certainty in any one
25 woman. The variability in the onset of menstrual cycles
is dependent upon many variables including the
individual woman, her age and underlying medical and
psychosocial conditions. This makes it difficult to
predict the onset of menses. Non-steroidal anti-
30 inflammatory agents (NSAIDs) that inhibit prostaglandin
synthesis are effective in reducing dysmenorrhea
(Lundstrom, V., et al. Acta Obstet. Gynecol. Scand.
Suppl., 113, 83-85 (1983)). They are most effective
when administered prior to the onset of menstrual pain
35 by 24-48 hours. Since predicting the precise timing of

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-2-

menstruation is difficult, attempts to maximize efficacy by initiating treatment prior to menses may result in several days of unnecessary medication.

- The use of orally active contraceptives, composed of estrogen and progestin components, has been reported to reduce the intensity of the pain of dysmenorrhea (Nabrink, M. et al. Contraception, 42, 275-283 (1990)). The vast majority of oral contraceptives consist of a combination of a progestin sex steroid and an estrogen sex steroid. These sex steroids are administered concurrently for 21 days followed by either a 7 day pill free interval or by the administration of a placebo for 7 days in each 28 day cycle. Numerous regimens have been developed in which the progestin/estrogen combination is administered either as a fixed dosage combination (monophasic) or as a biphasic or a triphasic regimen in which the dosage of the combination is varied either once or twice throughout the menstrual cycle. Kuhl has reviewed the current state of hormonal contraception (Handb. Exp. Pharmacol., 135/II, 363-407 (1999)). Various oral contraceptive combinations are listed in WO 98/04265. Most current oral contraceptives give good menstrual cycle control (Thorneycroft, I. Am. J. Obstet. Gynecol., 180 (2, Pt. 2), S280-S287 (1999)).
- When good relief of dysmenorrhea is not obtained through the use of oral contraceptives, a nonsteroidal anti-inflammatory drug can be added as treatment (Deligeoroglou, E. Annals of the New York Academy of Science, 900, 237-244 (2000)).
- Prostaglandins play a major role in the inflammation process and the inhibition of prostaglandin production, especially production of PGG₂, PGH₂ and PGE₂, has been a common target of anti-inflammatory drug discovery. However, common non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that are active in reducing

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-3-

the prostaglandin-induced pain and swelling associated with the inflammation process are also active in affecting other prostaglandin-regulated processes not associated with the inflammation process. Thus, use of
5 high doses of most common NSAIDs can produce severe side effects, including life-threatening ulcers, which limit their therapeutic potential. An alternative to NSAIDs is the use of corticosteroids, which have even more drastic side effects, especially when long-term therapy is
10 involved.

Previous NSAIDs have been found to prevent the production of prostaglandins by inhibiting enzymes in the human arachidonic acid/prostaglandin pathway, including the enzyme cyclooxygenase (COX). The recent
15 discovery of an inducible enzyme associated with inflammation (named "cyclooxygenase II (COX II)" or "prostaglandin G/H synthase II") provides a viable target of inhibition that more effectively reduces inflammation and produces fewer and less drastic side
20 effects.

U.S. Patent No. 5,466,823 discloses pyrazolyl cyclooxygenase-2 inhibitors useful in treating inflammation and inflammation-related disorders, including menstrual cramps.

25 U.S. Patent No. 5,932,598 discloses prodrugs of cyclooxygenase-2 inhibitors useful in treating inflammation and inflammation-related disorders, including menstrual cramps.

Morrison et al. describe a study where the
30 cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, is used to treat primary dysmenorrhea (*Obstet. Gynecol.*, 94(4), 504-508 (1999)).

Compounds that selectively inhibit cyclooxygenase-2 and are useful in treating menstrual cramps have also
35 been described in the following individual publications.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-4-

U.S. Patent No. 5,521,207.

U.S. Patent No. 5,633,272.

The various classes of compounds that are selective inhibitors of cyclooxygenase-2 have been reviewed by J.

5 Talley in Prog. Med. Chem., 36, 201-234 (1999).

Compounds that selectively inhibit cyclooxygenase-2 have also been described in the following individual publications.

U.S. Patent No. 5,380,738.

10 U.S. Patent No. 5,344,991.

U.S. Patent No. 5,393,790.

U.S. Patent No. 5,434,178.

U.S. Patent No. 5,474,995.

U.S. Patent No. 5,510,368.

15 WO 96/06840.

WO 96/03388.

WO 96/03387.

WO 96/19469.

WO 96/25405.

20 WO 95/15316.

WO 94/15932.

WO 94/27980.

WO 95/00501.

WO 94/13635.

25 WO 94/20480.

WO 94/26731.

The combination of NSAIDs and oral contraceptives has been used in cases where neither treatment alone was effective in treating primary dysmenorrhea (Coco, A.,

30 American Family Physician, 60(2), 489-496 (1999)).

U.S. Patent No. 5,811,416 discloses the combination of an endothelin antagonist and/or an endothelin synthase inhibitor with at least one of a progestin, an estrogen, a combination of a progestin and estrogen, a

35 cyclooxygenase inhibitor, a nitric oxide donor or a

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-5-

nitric oxide substrate for the treatment of menstrual disorders including dysmenorrhea.

U.S. Patent No. 5,912,006 discloses the combination of an omega fatty acid and a cyclooxygenase inhibitor for the reduction or alleviation of uterine or vaginal pain associated with the onset of menstruation.

However, a combination therapy method for the treatment and prevention of dysmenorrhea comprising a COX-2 inhibitor and sex steroids has not been previously described.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

To address the continuing need to find safe and effective agents for the prophylaxis and treatment of dysmenorrhea, combination therapies of therapeutic agents are now reported.

Among its several embodiments, the present invention provides a therapeutic combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor compound source and an amount of sex steroid compounds, wherein the compounds together comprise a dysmenorrhea-effective amount of the compounds.

In another embodiment, the cyclooxygenase-2 inhibitor compound source is a cyclooxygenase-2 inhibitor compound.

In yet another embodiment, the present invention provides a combination therapy method for the treatment or prophylaxis of dysmenorrhea in a patient in need thereof comprising the use of an amount of a cyclooxygenase-2 inhibitor compound and an amount of a sex steroid, wherein the amounts of the cyclooxygenase-2 inhibitor compound and the sex steroid compound together comprise a dysmenorrhea-effective amount of the compounds.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-6-

The invention involves the preventive management of painful uterine cramps, dysmenorrhea, in women. A key improvement over existing technologies is that moderate to severe pain is not experienced prior to initiating treatment, but that it can be preempted, providing a much more satisfactory outcome. Another advantage is that by employing this regimen, lower doses of analgesic medication may be required. There should also be an advantage of a reduced blood loss compared with existing treatments.

Further scope of the applicability of the present invention will become apparent from the detailed description provided below. However, it should be understood that the following detailed description and examples, while indicating preferred embodiments of the invention, are given by way of illustration only since various changes and modifications within the spirit and scope of the invention will become apparent to those skilled in the art from this detailed description.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following detailed description is provided to aid those skilled in the art in practicing the present invention. Even so, this detailed description should not be construed to unduly limit the present invention as modifications and variations in the embodiments discussed herein can be made by those of ordinary skill in the art without departing from the spirit or scope of the present inventive discovery.

The contents of each of the references cited herein, including the contents of the references cited within these primary references, are herein incorporated by reference in their entirety.

35

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-7-

Definitions

The following definitions are provided in order to aid the reader in understanding the detailed description of the present invention.

5 The phrase "cyclooxygenase-2 inhibitor" or "COX-2 inhibitor" or "cyclooxygenase-II inhibitor" includes agents that specifically inhibit a class of enzymes, cyclooxygenase-2, with less significant inhibition of cyclooxygenase-1.

10 Preferably, it includes compounds that have a cyclooxygenase-2 IC_{50} of less than about 0.2 μM , and also have a selectivity ratio of cyclooxygenase-2 inhibition over cyclooxygenase-1 inhibition of at least 50, and more preferably of at least 100. Even more
15 preferably, the compounds have a cyclooxygenase-1 IC_{50} of greater than about 1 μM , and more preferably of greater than 10 μM .

The phrase "sex steroids" includes both estrogen and progestin steroid compounds.

20 The phrase "combination therapy" (or "co-therapy") embraces the administration of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a sex steroid as part of a specific treatment regimen intended to provide a beneficial effect from the co-action of these therapeutic agents.
25 The beneficial effect of the combination includes, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action resulting from the combination of therapeutic agents. Administration of these therapeutic agents in combination typically is carried out over a defined time
30 period (usually minutes, hours, days or weeks depending upon the combination selected). "Combination therapy" generally is not intended to encompass the administration of two or more of these therapeutic agents as part of separate monotherapy regimens that

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-8-

incidentally and arbitrarily result in the combinations of the present invention. "Combination therapy" is intended to embrace administration of these therapeutic agents in a sequential manner, that is, wherein each

5 therapeutic agent is administered at a different time, as well as administration of these therapeutic agents, or at least two of the therapeutic agents, in a substantially simultaneous manner. Substantially simultaneous administration can be accomplished, for

10 example, by administering to the subject a single capsule having a fixed ratio of each therapeutic agent or in multiple, single capsules for each of the therapeutic agents. Sequential or substantially simultaneous administration of each therapeutic agent

15 can be effected by any appropriate route including, but not limited to, oral routes, intravenous routes, intramuscular routes, and direct absorption through mucous membrane tissues. The therapeutic agents can be administered by the same route or by different routes.

20 For example, a first therapeutic agent of the combination selected may be administered by intravenous injection while the other therapeutic agents of the combination may be administered orally. Alternatively, for example, all therapeutic agents may be administered

25 orally or all therapeutic agents may be administered by intravenous injection. The sequence in which the therapeutic agents are administered is not narrowly critical. "Combination therapy" also can embrace the administration of the therapeutic agents as described

30 above in further combination with other biologically active ingredients and non-drug therapies.

The phrase "therapeutically effective" is intended to qualify the combined amount of inhibitors in the combination therapy. This combined amount will achieve

35 the goal of reducing or eliminating dysmenorrhea.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-9-

"Therapeutic compound" means a compound useful in the prophylaxis or treatment of dysmenorrhea.

The term "comprising" means "including the following elements but not excluding others."

5 The term "hydrido" denotes a single hydrogen atom (H). This hydrido radical may be attached, for example, to an oxygen atom to form a hydroxyl radical or two hydrido radicals may be attached to a carbon atom to form a methylene ($-\text{CH}_2-$) radical. Where used, either
10 alone or within other terms such as "haloalkyl", "alkylsulfonyl", "alkoxyalkyl" and "hydroxyalkyl", the term "alkyl" embraces linear or branched radicals having one to about twenty carbon atoms or, preferably, one to about twelve carbon atoms. More preferred alkyl radicals
15 are "lower alkyl" radicals having one to about ten carbon atoms. Most preferred are lower alkyl radicals having one to about six carbon atoms.

Examples of such radicals include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-
20 butyl, pentyl, iso-amyl, hexyl and the like.

The term "alkenyl" embraces linear or branched radicals having at least one carbon-carbon double bond of two to about twenty carbon atoms or, preferably, two to about twelve carbon atoms. More preferred alkenyl
25 radicals are "lower alkenyl" radicals having two to about six carbon atoms. Examples of alkenyl radicals include ethenyl, propenyl, allyl, propenyl, butenyl and 4-methylbutenyl.

The term "alkynyl" denotes linear or branched
30 radicals having two to about twenty carbon atoms or, preferably, two to about twelve carbon atoms. More preferred alkynyl radicals are "lower alkynyl" radicals having two to about ten carbon atoms. Most preferred are lower alkynyl radicals having two to about six carbon

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-10-

atoms. Examples of such radicals include propargyl, butynyl, and the like.

The terms "alkenyl", "lower alkenyl", embrace radicals having "cis" and "trans" orientations, or
5 alternatively, "E" and "Z" orientations.

The term "cycloalkyl" embraces saturated carbocyclic radicals having three to twelve carbon atoms. More preferred cycloalkyl radicals are "lower cycloalkyl" radicals having three to about eight carbon
10 atoms. Examples of such radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. The term "cycloalkenyl" embraces partially unsaturated carbocyclic radicals having three to twelve carbon atoms. More preferred cycloalkenyl radicals are "lower
15 cycloalkenyl" radicals having four to about eight carbon atoms. Examples of such radicals include cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl and cyclohexenyl.

The term "halo" means halogens such as fluorine, chlorine, bromine or iodine. The term "haloalkyl"
20 embraces radicals wherein any one or more of the alkyl carbon atoms is substituted with halo as defined above. Specifically embraced are monohaloalkyl, dihaloalkyl and polyhaloalkyl radicals. A monohaloalkyl radical, for one example, may have either an iodo, bromo, chloro or
25 fluoro atom within the radical. Dihalo and polyhaloalkyl radicals may have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo radicals. "Lower haloalkyl" embraces radicals having one to six carbon atoms. Examples of haloalkyl radicals include
30 fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and
35 dichloropropyl.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-11-

The term "hydroxyalkyl" embraces linear or branched alkyl radicals having one to about ten carbon atoms any one of which may be substituted with one or more hydroxyl radicals. More preferred hydroxyalkyl radicals are "lower hydroxyalkyl" radicals having one to six carbon atoms and one or more hydroxyl radicals. Examples of such radicals include hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl and hydroxyhexyl.

The terms "alkoxy" and "alkyloxy" embrace linear or branched oxy-containing radicals each having alkyl portions of one to about ten carbon atoms. More preferred alkoxy radicals are "lower alkoxy" radicals having one to six carbon atoms. Examples of such radicals include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and tert-butoxy. The term "alkoxyalkyl" embraces alkyl radicals having one or more alkoxy radicals attached to the alkyl radical, that is, to form monoalkoxyalkyl and dialkoxyalkyl radicals. The "alkoxy" radicals may be further substituted with one or more halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide haloalkoxy radicals. More preferred haloalkoxy radicals are "lower haloalkoxy" radicals having one to six carbon atoms and one or more halo radicals. Examples of such radicals include fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy and fluoropropoxy.

The term "aryl", alone or in combination, means a carbocyclic aromatic system containing one, two or three rings wherein such rings may be attached together in a pendent manner or may be fused. The term "aryl" embraces aromatic radicals such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indane and biphenyl. Aryl moieties may also be substituted at a substitutable position with one or more substituents selected independently from alkyl, alkoxyalkyl, alkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkoxy,

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-12-

aralkoxy, hydroxyl, amino, halo, nitro, alkylamino, acyl, cyano, carboxy, aminocarbonyl, alkoxy carbonyl and aralkoxy carbonyl.

The term "heterocyclo" embraces saturated, 5 partially unsaturated and unsaturated heteroatom-containing ring-shaped radicals, where the heteroatoms may be selected from nitrogen, sulfur and oxygen. Examples of saturated heterocyclo radicals include saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic groups 10 containing 1 to 4 nitrogen atoms (e.g. pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidino, piperazinyl, etc.); saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g. morpholinyl, etc.); saturated 3 to 6-membered 15 heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g., thiazolidinyl, etc.). Examples of partially unsaturated heterocyclo radicals include dihydrothiophene, dihydropyran, dihydrofuran and dihydrothiazole.

20 The term "heteroaryl" embraces unsaturated heterocyclo radicals. Examples of unsaturated heterocyclo radicals, also termed "heteroaryl" radicals include unsaturated 3 to 6 membered heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atoms, for example, 25 pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (e.g., 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl, etc.) tetrazolyl (e.g. 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl, etc.), etc.; unsaturated condensed heterocyclo group 30 containing 1 to 5 nitrogen atoms, for example, indolyl, isoindolyl, indoliziny, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridazinyl (e.g., tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, etc.), etc.; unsaturated 3 to 6-membered 35 heteromonocyclic group containing an oxygen atom, for

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-13-

example, pyranyl, furyl, etc.; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing a sulfur atom, for example, thienyl, etc.; unsaturated 3- to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.) etc.; unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g. benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, etc.); unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, thiazolyl, thiadiazolyl (e.g., 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, etc.) etc.; unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g., benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, etc.) and the like. The term also embraces radicals where heterocyclic radicals are fused with aryl radicals. Examples of such fused bicyclic radicals include benzofuran, benzothiophene, benzopyran, and the like. The terms benzopyran and chromene are interchangeable. Said "heterocyclic group" may have 1 to 3 substituents such as alkyl, hydroxyl, halo, alkoxy, oxo, amino and alkylamino.

The term "alkylthio" embraces radicals containing a linear or branched alkyl radical, of one to about ten carbon atoms attached to a divalent sulfur atom. More preferred alkylthio radicals are "lower alkylthio" radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Examples of such lower alkylthio radicals are methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio and hexylthio. The term "alkylthioalkyl" embraces radicals containing an alkylthio radical attached through the divalent sulfur atom to an alkyl radical of one to about

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-14-

ten carbon atoms. More preferred alkylthioalkyl radicals are "lower alkylthioalkyl" radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Examples of such lower alkylthioalkyl radicals include methylthiomethyl.

5 The term "alkylsulfinyl" embraces radicals containing a linear or branched alkyl radical, of one to ten carbon atoms, attached to a divalent $-S(=O)-$ radical. More preferred alkylsulfinyl radicals are "lower alkylsulfinyl" radicals having alkyl radicals of
10 one to six carbon atoms. Examples of such lower alkylsulfinyl radicals include methylsulfinyl, ethylsulfinyl, butylsulfinyl and hexylsulfinyl.

The term "sulfonyl", whether used alone or linked to other terms such as alkylsulfonyl, denotes
15 respectively divalent radicals $-SO_2-$. "Alkylsulfonyl" embraces alkyl radicals attached to a sulfonyl radical, where alkyl is defined as above. More preferred alkylsulfonyl radicals are "lower alkylsulfonyl" radicals having one to six carbon atoms. Examples of
20 such lower alkylsulfonyl radicals include methylsulfonyl, ethylsulfonyl and propylsulfonyl. The "alkylsulfonyl" radicals may be further substituted with one or more halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide haloalkylsulfonyl radicals.

25 The terms "sulfamyl", "aminosulfonyl" and "sulfonamidyl" denote NH_2O_2S- .

The term "acyl" denotes a radical provided by the residue after removal of hydroxyl from an organic acid. Examples of such acyl radicals include alkanoyl and
30 aroyl radicals. Examples of such lower alkanoyl radicals include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, trifluoroacetyl.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-15-

The term "carbonyl", whether used alone or with other terms, such as "alkoxycarbonyl", denotes $-(C=O)-$. The term "aroyl" embraces aryl radicals with a carbonyl radical as defined above. Examples of aroyl include benzoyl, naphthoyl, and the like and the aryl in said aroyl may be additionally substituted.

The terms "carboxy" or "carboxyl", whether used alone or with other terms, such as "carboxyalkyl", denotes $-CO_2H$. The term "carboxyalkyl" embraces alkyl radicals substituted with a carboxy radical. More preferred are "lower carboxyalkyl" which embrace lower alkyl radicals as defined above, and may be additionally substituted on the alkyl radical with halo. Examples of such lower carboxyalkyl radicals include carboxymethyl, carboxyethyl and carboxypropyl. The term "alkoxycarbonyl" means a radical containing an alkoxy radical, as defined above, attached via an oxygen atom to a carbonyl radical. More preferred are "lower alkoxycarbonyl" radicals with alkyl portions having 1 to 6 carbons. Examples of such lower alkoxycarbonyl (ester) radicals include substituted or unsubstituted methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl and hexyloxycarbonyl.

The terms "alkylcarbonyl", "arylcabonyl" and "aralkylcarbonyl" include radicals having alkyl, aryl and aralkyl radicals, as defined above, attached to a carbonyl radical. Examples of such radicals include substituted or unsubstituted methylcarbonyl, ethylcarbonyl, phenylcarbonyl and benzylcarbonyl.

The term "aralkyl" embraces aryl-substituted alkyl radicals such as benzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, phenylethyl, and diphenylethyl. The aryl in said aralkyl may be additionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, haloalkyl and haloalkoxy.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-16-

The terms benzyl and phenylmethyl are interchangeable.

The term "heterocycloalkyl" embraces saturated and partially unsaturated heterocyclo-substituted alkyl radicals, such as pyrrolidinylmethyl, and heteroarylsubstituted alkyl radicals, such as pyridylmethyl, quinolylmethyl, thienylmethyl, furylethyl, and quinolylethyl. The heteroaryl in said heteroalkyl may be additionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, haloalkyl and haloalkoxy.

The term "aralkoxy" embraces aralkyl radicals attached through an oxygen atom to other radicals. The term "aralkoxyalkyl" embraces aralkoxy radicals attached through an oxygen atom to an alkyl radical. The term "aralkylthio" embraces aralkyl radicals attached to a sulfur atom. The term "aralkylthioalkyl" embraces aralkylthio radicals attached through a sulfur atom to an alkyl radical.

The term "aminoalkyl" embraces alkyl radicals substituted with one or more amino radicals. More preferred are "lower aminoalkyl" radicals. Examples of such radicals include aminomethyl, aminoethyl, and the like. The term "alkylamino" denotes amino groups that have been substituted with one or two alkyl radicals. Preferred are "lower N-alkylamino" radicals having alkyl portions having 1 to 6 carbon atoms. Suitable lower alkylamino may be mono or dialkylamino such as N-methylamino, N-ethylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino or the like. The term "arylamino" denotes amino groups that have been substituted with one or two aryl radicals, such as N-phenylamino. The "arylamino" radicals may be further substituted on the aryl ring portion of the radical. The term "aralkylamino" embraces aralkyl radicals attached through an amino nitrogen atom to other radicals. The terms "N-arylaminoalkyl" and "N-

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-17-

aryl-N-alkylaminoalkyl" denote amino groups which have been substituted with one aryl radical or one aryl and one alkyl radical, respectively, and having the amino group attached to an alkyl radical. Examples of such radicals include N-phenylaminomethyl and N-phenyl-N-methylaminomethyl.

The term "aminocarbonyl" denotes an amide group of the formula $-C(=O)NH_2$. The term "alkylaminocarbonyl" denotes an aminocarbonyl group that has been substituted with one or two alkyl radicals on the amino nitrogen atom. Preferred are "N-alkylaminocarbonyl" and "N,N-dialkylaminocarbonyl" radicals. More preferred are "lower N-alkylaminocarbonyl" and "lower N,N-dialkylaminocarbonyl" radicals with lower alkyl portions as defined above. The term "aminocarbonylalkyl" denotes a carbonylalkyl group that has been substituted with an amino radical on the carbonyl carbon atom.

The term "alkylaminoalkyl" embraces radicals having one or more alkyl radicals attached to an aminoalkyl radical. The term "aryloxyalkyl" embraces radicals having an aryl radical attached to an alkyl radical through a divalent oxygen atom. The term "arylthioalkyl" embraces radicals having an aryl radical attached to an alkyl radical through a divalent sulfur atom.

25

Combinations

The methods and combinations of the present invention provide one or more benefits. Combinations of COX-2 inhibitors with the compounds, compositions, agents and therapies of the present invention are useful in treating and preventing dysmenorrhea. Preferably, the COX-2 inhibitors and the compounds, compositions, agents and therapies of the present invention are administered in combination at a low dose, that is, at a dose lower

30

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-18-

than has been conventionally used in clinical situations.

The combinations of the present invention will have a number of uses. For example, through dosage
5 adjustment and medical monitoring, the individual dosages of the therapeutic compounds used in the combinations of the present invention will be lower than are typical for dosages of the therapeutic compounds when used in monotherapy. The dosage lowering will
10 provide advantages including reduction of side effects of the individual therapeutic compounds when compared to the monotherapy. In addition, fewer side effects of the combination therapy compared with the monotherapies will lead to greater patient compliance with therapy
15 regimens.

Alternatively, the methods and combination of the present invention can also maximize the therapeutic effect at higher doses.

When administered as a combination, the therapeutic
20 agents can be formulated as separate compositions that are given at the same time or different times, or the therapeutic agents can be given as a single composition.

This new method of treatment for moderate to severe dysmenorrhea is superior to existing therapies, by
25 reason of having the following characteristics. It inhibits the increased prostaglandin production induced by the complex series of hormonal changes characteristic of the menstrual cycle. The inhibition of prostaglandin synthesis occurs reproducibly 24-48 hours prior to
30 initiation of menstruation. For safety reasons, it targets only the increased prostaglandin synthesis, which occurs immediately prior to menses, and not constitutive prostaglandin synthesis that may negatively impact other processes such as renal function.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-19-

The COX-2 enzyme, which is responsible for prostaglandin synthesis, has been demonstrated in the endometrium and myometrium of the uterus in women. The tissue distribution of COX-2 is significantly different from COX-1 in the endometrium. Therefore one would expect differences in the effects of COX-2 inhibitors compared to COX-1 inhibitors.

Among its several embodiments, the present invention provides a therapeutic combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor compound source and a sex steroid compound, wherein the compounds together comprise a dysmenorrhea-effective amount of the compounds.

In another embodiment, the cyclooxygenase-2 inhibitor compound source is a cyclooxygenase-2 inhibitor compound.

In yet another embodiment, the cyclooxygenase-2 inhibitor compound source is a prodrug of a COX-2 inhibitor.

Nonlimiting examples of COX-2 inhibitors that may be used in the present invention are identified in Table 1 below.

Table No. 1. Cyclooxygenase-2 Inhibitors

| Compound | Trade/ Research Name | Reference | Dosage |
|---|----------------------------|--|--------|
| 1,5-Diphenyl-3-substituted pyrazoles | | WO 97/13755 | |
| | radicicol | WO 96/25928. Kwon et al (Cancer Res (1992) | |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-20-

| | | | |
|--|-------------------|---|-------------------|
| | | 52 6296) | |
| | GB- 02283745 | | |
| | TP-72 | Cancer Res 1998 58 4 717 -723 | |
| 1-(4-chlorobenzoyl)-3-[4-(4-fluoro-phenyl)thiazol-2-ylmethyl]-5-methoxy-2-methylindole | A-183827.0 | | |
| | GR-253035 | | |
| 4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide | JTE-522 | JP 9052882 | |
| 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)-pyridine | | | |
| 2-(3,5-difluoro-phenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)-phenyl)-2-cyclopenten-1-one | | | |
| | L-768277 | | |
| | L-783003 | | |
| | MK-966; VIOXX® | US 5968974 | 12.5-100 mg po |
| indomethacin-derived indolalkanoic acid | | WO 96/374679 | 200 mg/kg/day |
| 1-Methylsulfonyl-4-[1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzene | | WO 95/30656. WO 95/30652. WO 96/38418. WO | |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-21-

| | | | |
|---|------------|-------------|--------------|
| | | 96/38442. | |
| 4,4-dimethyl-2-phenyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclo-butenone | | | |
| 2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl)-pyrrole | | EP 799823 | |
| N-[5-(4-fluoro)phenoxy]thiophene-2-methanesulfonamide | RWJ-63556 | | |
| 5(E)-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy)benzylidene-2-ethyl-1,2-isothiazolidine-1,1-dioxide | S-2474 | EP 595546 | |
| 3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-one | T-614 | DE 38/34204 | |
| Benzenesulfonamide, 4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)- | celecoxib | US 5466823 | |
| CS 502 | (Sankyo) | | |
| MK 633 | (Merck) | | |
| | meloxicam | US 4233299 | 15-30 mg/day |
| | nimesulide | US 3840597 | |

The following references listed in Table No. 2 below, hereby individually incorporated by reference, describe various COX-2 inhibitors suitable for use in the present invention described herein, and processes for their manufacture.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-22-

Table No. 2. COX-2 Inhibitor References

| | | | |
|--------------|-------------|---------------|--------------|
| WO 99/30721 | WO 99/30729 | US 5760068 | WO 98/15528 |
| WO 99/25695 | WO 99/24404 | WO 99/23087 | FR 27/71005 |
| EP 921119 | FR 27/70131 | WO 99/18960 | WO 99/15505 |
| WO 99/15503 | WO 99/14205 | WO 99/14195 | WO 99/14194 |
| WO 99/13799 | GB 23/30833 | US 5859036 | WO 99/12930 |
| WO 99/11605 | WO 99/10332 | WO 99/10331 | WO 99/09988 |
| US 5869524 | WO 99/05104 | US 5859257 | WO 98/47890 |
| WO 98/47871 | US 5830911 | US 5824699 | WO 98/45294 |
| WO 98/43966 | WO 98/41511 | WO 98/41864 | WO 98/41516 |
| WO 98/37235 | EP 86/3134 | JP 10/175861 | US 5776967 |
| WO 98/29382 | WO 98/25896 | ZA 97/04806 | EP 84/6, 689 |
| WO 98/21195 | GB 23/19772 | WO 98/11080 | WO 98/06715 |
| WO 98/06708 | WO 98/07425 | WO 98/04527 | WO 98/03484 |
| FR 27/51966 | WO 97/38986 | WO 97/46524 | WO 97/44027 |
| WO 97/34882 | US 5681842 | WO 97/37984 | US 5686460 |
| WO 97/36863 | WO 97/40012 | WO 97/36497 | WO 97/29776 |
| WO 97/29775 | WO 97/29774 | WO 97/28121 | WO 97/28120 |
| WO 97/27181 | WO 95/11883 | WO 97/14691 | WO 97/13755 |
| WO 97/13755 | CA 21/80624 | WO 97/11701 | WO 96/41645 |
| WO 96/41626 | WO 96/41625 | WO 96/38418 | WO 96/37467 |
| WO 96/37469 | WO 96/36623 | WO 96/36617 | WO 96/31509 |
| WO 96/25405 | WO 96/24584 | WO 96/23786 | WO 96/19469 |
| WO 96/16934 | WO 96/13483 | WO 96/03385 | US 5510368 |
| WO 96/09304 | WO 96/06840 | WO 96/06840 | WO 96/03387 |
| WO 95/21817 | GB 22/83745 | WO 94/27980 | WO 94/26731 |
| WO 94/20480 | WO 94/13635 | FR 27/70, 131 | US 5859036 |
| WO 99/01131 | WO 99/01455 | WO 99/01452 | WO 99/01130 |
| WO 98/57966 | WO 98/53814 | WO 98/53818 | WO 98/53817 |
| WO 98/47890 | US 5830911 | US 5776967 | WO 98/22101 |
| DE 19/753463 | WO 98/21195 | WO 98/16227 | US 5733909 |
| WO 98/05639 | WO 97/44028 | WO 97/44027 | WO 97/40012 |
| WO 97/38986 | US 5677318 | WO 97/34882 | WO 97/16435 |
| WO 97/03678 | WO 97/03667 | WO 96/36623 | WO 96/31509 |
| WO 96/25928 | WO 96/06840 | WO 96/21667 | WO 96/19469 |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

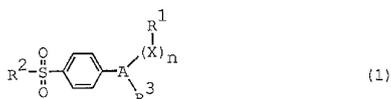
-23-

Table No. 2. COX-2 Inhibitor References

| | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| US 5510368 | WO 96/09304 | GB 22/83745 | WO 96/03392 |
| WO 94/25431 | WO 94/20480 | WO 94/13635 | JP 09052682 |
| GB 22/94879 | WO 95/15316 | WO 95/15315 | WO 96/03388 |
| WO 96/24585 | US 5344991 | WO 95/00501 | US 5968974 |
| US 5945539 | US 5994381 | | |

- 5 Three classes of cyclooxygenase-2 inhibitors are reviewed by J. Carter in *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(1), 21-29 (1997): methanesulfonanilides, tricyclics and structurally modified non-selective cyclooxygenase inhibitors. Methanesulfonanilides are a class of
- 10 selective cyclooxygenase-2 inhibitors, of which NS-398, flosulide and nimesulide are example members.

A preferred class of tricyclic cyclooxygenase-2 inhibitors comprises compounds of formula (1)



- 15 wherein A is a substituent selected from partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings;
- wherein n is 0 or 1;
- wherein X is O or S;
- 20 wherein R¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, wherein R¹ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxy carbonyl, hydroxyl,
- 25 hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio;

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-24-

wherein R² is methyl, amino or aminocarbonylalkyl;
and

wherein R³ is one or more radicals selected from
hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano,
5 carboxyl, cyanoalkyl, heterocycloxy, alkyloxy,
alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl,
heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclalkyl,
acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy-carbonyl,
arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl,
10 arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl,
aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl,
aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl,
N-arylamino-carbonyl, N-alkyl-N-arylamino-carbonyl,
alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-
15 arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-
alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-
arylaminoalkyl, N-aralkylaminoalkyl, N-alkyl-N-
aralkylaminoalkyl, N-alkyl-N-arylaminoalkyl, aryloxy,
aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl,
20 alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-
arylamino-sulfonyl, arylsulfonyl and N-alkyl-N-
arylamino-sulfonyl, wherein R³ is optionally substituted
at a substitutable position with one or more radicals
selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl,
25 alkoxy-carbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy,
amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl,
alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio; or a
pharmaceutically-acceptable salt thereof.

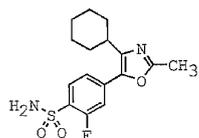
Preferred COX-2 inhibitors are tricyclic COX-2
30 inhibitors wherein the A ring is selected from the
heterocyclyl groups of pyrazolyl, furanonyl, isoxazolyl,
pyridinyl and pyridazinonyl.

More preferred COX-2 inhibitors that may be used in
the present invention include, but are not limited to:

WO 02/062391

PCT/US02/03132

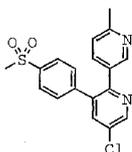
-25-



(C1)

JTE-522, 4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-
2-fluorobenzenesulfonamide;

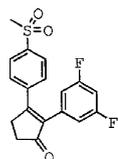
5



(C2)

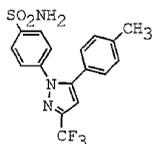
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-
pyridinyl)pyridine;

10



(C3)

2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-
2-cyclopenten-1-one;



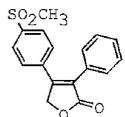
(C4)

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-26-

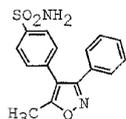
celecoxib, 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide;



(C5)

5

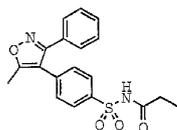
rofecoxib, 4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone;



(C6)

10

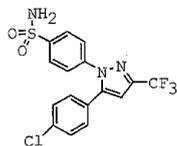
valdecoxib, 4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)benzenesulfonamide;



(C7)

15

parecoxib, N-[[4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)phenyl]sulfonyl]propanamide;



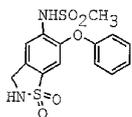
(C8)

WO 02/062391

PCT/US02/03132

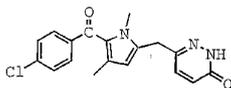
-27-

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl]benzenesulfonamide;



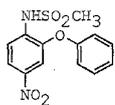
(C9)

5 N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide;



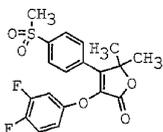
(C10)

10 6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone;



(C11)

15 N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide;



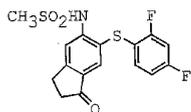
(C12)

3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone;

WO 02/062391

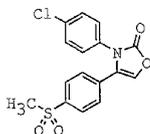
PCT/US02/03132

-28-



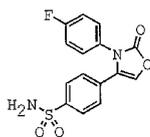
(C13)

N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide;



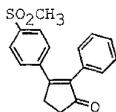
(C14)

3-(4-chlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone;



(C15)

4-[3-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;



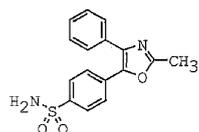
(C16)

3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-2-cyclopenten-1-one;

WO 02/062391

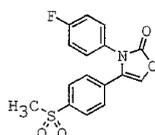
PCT/US02/03132

-29-



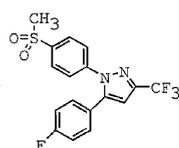
(C17)

4-(2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl)benzenesulfonamide;



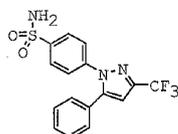
(C18)

3-(4-fluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2(3H)-oxazolone;



(C19)

5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;



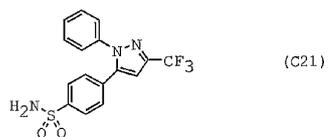
(C20)

4-[5-phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

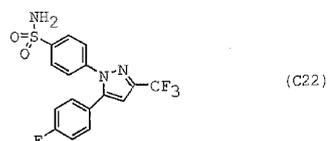
WO 02/062391

PCT/US02/03132

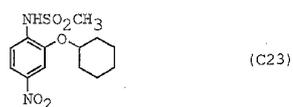
-30-



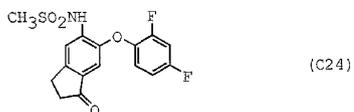
4-[1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide;



4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;



NS-398, N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide;

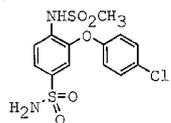


N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide;

WO 02/062391

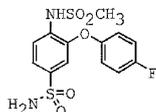
PCT/US02/03132

-31-



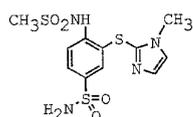
(C25)

3-(4-chlorophenoxy)-4-
[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide;



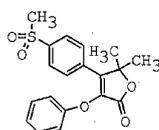
(C26)

3-(4-fluorophenoxy)-4-
[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide;



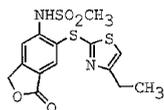
(C27)

3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4-
[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide;



(C28)

5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-
phenoxy-2(5H)-furanone;



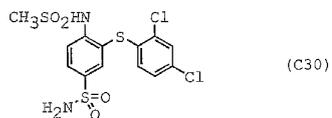
(C29)

WO 02/062391

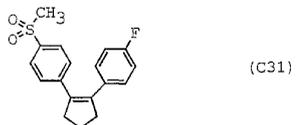
PCT/US02/03132

-32-

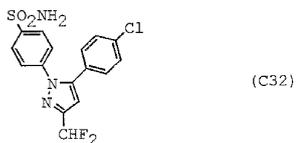
N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide;



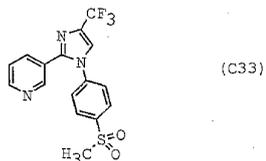
5 3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide;



10 1-fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclopenten-1-yl]benzene;



15 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

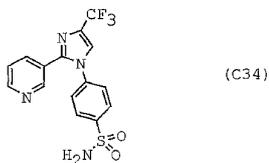


WO 02/062391

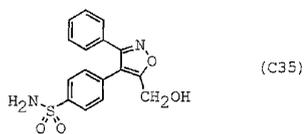
PCT/US02/03132

-33-

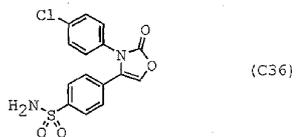
3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;



5 4-[2-(3-pyridinyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;

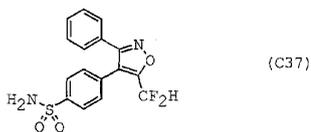


10 4-[5-(hydroxymethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;



15

4-[3-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;

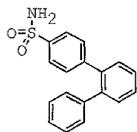


WO 02/062391

PCT/US02/03132

-34-

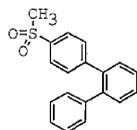
4-[5-(difluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;



(C38)

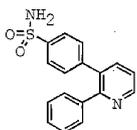
5

[1,1':2',1''-terphenyl]-4-sulfonamide;



(C39)

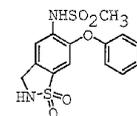
4-(methylsulfonyl)-1,1',2',1''-terphenyl;



(C40)

10

4-(2-phenyl-3-pyridinyl)benzenesulfonamide;



(C41)

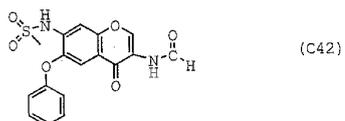
15

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide; and

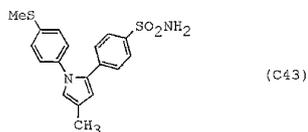
WO 02/062391

PCT/US02/03132

-35-

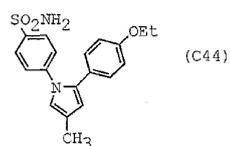


N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide;



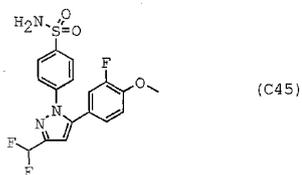
5

4-[4-methyl-1-[4-(methylthio)phenyl]-1H-pyrrol-2-yl]benzenesulfonamide;



10

4-[2-(4-ethoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrol-1-yl]benzenesulfonamide;



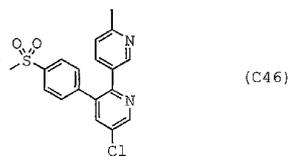
15

deracoxib, 4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

WO 02/062391

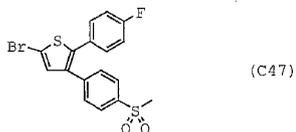
PCT/US02/03132

-36-

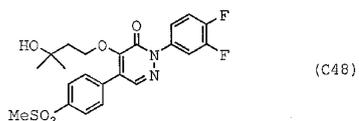


MK-663, etoricoxib, 5-chloro-6'-methyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,3'-bipyridine;

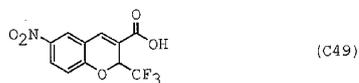
5



DuP 697, 5-bromo-2-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thiophene;



10 ABT-963, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinone;

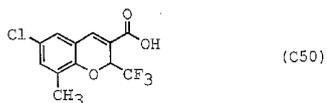


15 6-nitro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

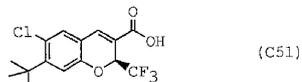
WO 02/062391

PCT/US02/03132

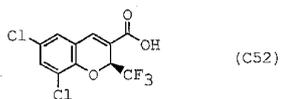
-37-



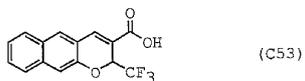
6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;



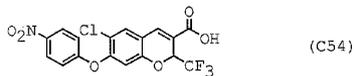
(2S)-6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;



(2S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;



2-trifluoromethyl-2H-naphtho[2,3-b]pyran-3-carboxylic acid;

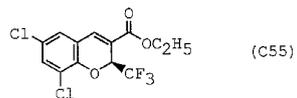


6-chloro-7-(4-nitrophenoxy)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

WO 02/062391

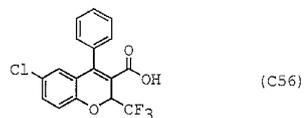
PCT/US02/03132

-38-

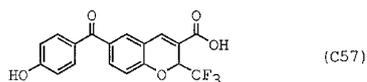


(2S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, ethyl ester;

5

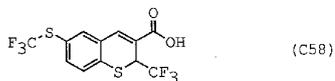


6-chloro-2-(trifluoromethyl)-4-phenyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;



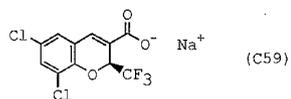
6-(4-hydroxybenzoyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

10



2-(trifluoromethyl)-6-[(trifluoromethyl)thio]-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;

15



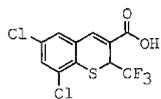
(2S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, sodium salt;

20

WO 02/062391

PCT/US02/03132

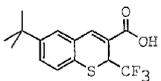
-39-



(C60)

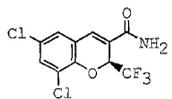
6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-
benzothiopyran-3-carboxylic acid;

5



(C61)

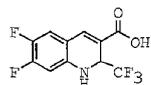
6-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-
1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;



(C62)

(2S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-
benzopyran-3-carboxamide;

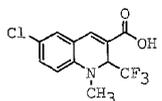
10



(C63)

6,7-difluoro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-
3-quinolinecarboxylic acid;

15



(C64)

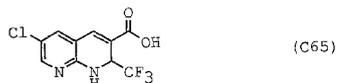
6-chloro-1,2-dihydro-1-methyl-2-
(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid;

20

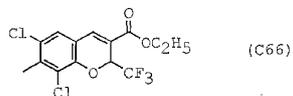
WO 02/062391

PCT/US02/03132

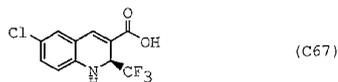
-40-



6-chloro-2-(trifluoromethyl)-1,2-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid;



6,8-dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, ethyl ester;



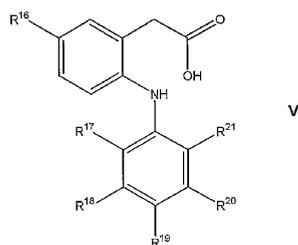
(2S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid.

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

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-41-



wherein R¹⁶ is methyl or ethyl;

R¹⁷ is chloro or fluoro;

5 R¹⁸ is hydrogen or fluoro

R¹⁹ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl,
methoxy, ethoxy or hydroxy;

R²⁰ is hydrogen or fluoro; and

R²¹ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl,

10 provided that R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ and R²⁰ are not all fluoro when
R¹⁶ is ethyl and R¹⁹ is H.

A particularly preferred phenylacetic acid
derivative cyclooxygenase-2 selective inhibitor that is
described in WO 99/11605 is a compound that has the
15 designation of COX189 (CAS RN 346670-74-4), and that has
the structure shown in Formula V,

wherein R¹⁶ is ethyl;

R¹⁷ and R¹⁹ are chloro;

R¹⁸ and R²⁰ are hydrogen; and

20 and R²¹ is methyl.

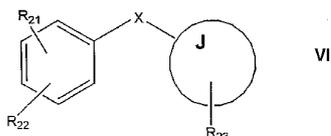
Other preferred cyclooxygenase-2 selective
inhibitors that can be used in the present invention
have the general structure shown in formula VI, where
the J group is a carbocycle or a heterocycle.

25 Particularly preferred embodiments have the structure:

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-42-



where:

- X is O; J is 1-phenyl; R₂₁ is 2-NHSO₂CH₃; R₂₂ is 4-NO₂;
 5 and there is no R₂₃ group, (nimesulide), and
 X is O; J is 1-oxo-inden-5-yl; R₂₁ is 2-F; R₂₂ is 4-F;
 and R₂₃ is 6-NHSO₂CH₃, (flosulide); and
 X is O; J is cyclohexyl; R₂₁ is 2-NHSO₂CH₃; R₂₂ is 5-NO₂;
 and there is no R₂₃ group, (NS-398); and
 10 X is S; J is 1-oxo-inden-5-yl; R₂₁ is 2-F; R₂₂ is 4-F;
 and R₂₃ is 6-N⁻SO₂CH₃ · Na⁺, (L-745337); and
 X is S; J is thiophen-2-yl; R₂₁ is 4-F; there is no R₂₂
 group; and R₂₃ is 5-NHSO₂CH₃, (RWJ-63556); and
 X is O; J is 2-oxo-5(R)-methyl-5-(2,2,2-
 15 trifluoroethyl)furan-(5H)-3-yl; R₂₁ is 3-F; R₂₂ is
 4-F; and R₂₃ is 4-(p-SO₂CH₃)C₆H₄, (L-784512).

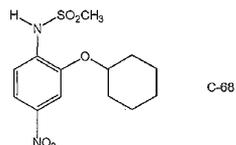
Further information on the applications of N-(2-cyclohexyloxynitrophenyl)methane sulfonamide (NS-398, CAS RN 123653-11-2), having a structure as shown in
 20 formula B-26, have been described by, for example,
 Yoshimi, N. et al., in *Japanese J. Cancer Res.*,
90(4):406 - 412 (1999); Falgoutret, J.-P.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

25

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-43-

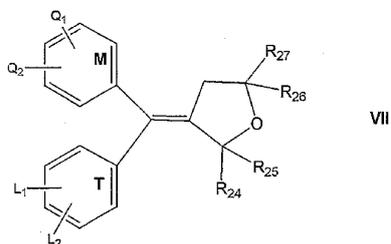


(06/06/2001); and Iwata, K. *et al.*, in *Jpn. J. Pharmacol.*, 75(2):191 - 194 (1997).

5

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

Other compounds useful as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor in the present invention include diarylmethylidene-furan derivatives such as those described in U.S. Patent No. 6,180,651. Such diarylmethylidene-furan derivatives have the general formula shown below in formula VII:



wherein:

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-44-

the rings T and M independently are:

- a phenyl radical,
- a naphthyl radical,
- a radical derived from a heterocycle comprising 5
- 5 to 6 members and possessing from 1 to 4 heteroatoms, or
- a radical derived from a saturated hydrocarbon ring
- having from 3 to 7 carbon atoms;
- at least one of the substituents Q₁, Q₂, L₁ or L₂ is:
- an --S(O)_n --R group, in which n is an integer
- 10 equal to 0, 1 or 2 and R is a
- lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms or
- a lower haloalkyl radical
- having 1 to 6 carbon atoms, or
- an --SO₂NH₂ group;
- 15 and is located in the para position,

the others independently being:

- a hydrogen atom,
- a halogen atom,
- a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms,
- 20 a trifluoromethyl radical, or
- a lower O-alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms,

or

Q₁ and Q₂ or L₁ and L₂ are a methylenedioxy group; and

- R₂₄, R₂₅, R₂₆ and R₂₇ independently are:
- 25 a hydrogen atom,
- a halogen atom,
- a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms,
- a lower haloalkyl radical having 1 to 6 carbon
- atoms, or
- 30 an aromatic radical selected from the group
- consisting of phenyl, naphthyl, thienyl, furyl
- and pyridyl; or,
- R₂₄, R₂₅ or R₂₆, R₂₇ are an oxygen atom, or

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-45-

R₂₄, R₂₅ or R₂₆, R₂₇, together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms; or an isomer or prodrug thereof.

5 Particular materials that are included in this family of compounds, and which can serve as the cyclooxygenase-2 selective inhibitor in the present invention, include N-(2-cyclohexyloxynitrophenyl)methane sulfonamide, and (E)-4-
10 [(4-methylphenyl)(tetrahydro-2-oxo-3-furanylidene)methyl]benzenesulfonamide.

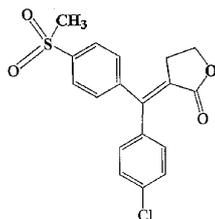
Preferred cyclooxygenase-2 selective inhibitors that are useful in the present invention include the
15 following individual compounds; darbufelone (Pfizer), CS-502 (Sankyo), LAS 34475 (Almirall Profesfarma), LAS 34555 (Almirall Profesfarma), S-33516 (Servier), SD 8381 (Pharmacia, described in U.S. Patent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

In another preferred embodiment of the invention, the compound BMS-347070 having the formula:

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-46-



C-69

- Information about S-33516, mentioned above, can be found in *Current Drugs Headline News*, at
- 5 <http://www.current-drugs.com/NEWS/Inflam1.htm>,
10/04/2001, where it was reported that S-33516 is a tetrahydroisoindole derivative which has IC₅₀ values of 0.1 and 0.001 mM against cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2, respectively. In human whole blood,
- 10 S-33516 was reported to have an ED₅₀ = 0.39 mg/kg.

The CAS reference numbers for nonlimiting examples of COX-2 inhibitors are identified in Table 3 below.

15

Table No. 3. COX-2 Inhibitors

| Compound Number | CAS Reference Number |
|-----------------|----------------------|
| C1 | 180200-68-4 |
| C2 | 202409-33-4 |
| C3 | 212126-32-4 |
| C4 | 169590-42-5 |
| C5 | 162011-90-7 |
| C6 | 181695-72-7 |
| C7 | 198470-84-7 |
| C8 | 170569-86-5 |
| C9 | 187845-71-2 |
| C10 | 179382-91-3 |
| C11 | 51803-78-2 |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-47-

| Compound Number | CAS Reference Number |
|-----------------|----------------------|
| C12 | 189954-13-0 |
| C13 | 158205-05-1 |
| C14 | 197239-99-9 |
| C15 | 197240-09-8 |
| C16 | 226703-01-1 |
| C17 | 93014-16-5 |
| C18 | 197239-97-7 |
| C19 | 162054-19-5 |
| C20 | 170569-87-6 |
| C21 | 279221-13-5 |
| C22 | 170572-13-1 |
| C23 | 123653-11-2 |
| C24 | 80937-31-1 |
| C25 | 279221-14-6 |
| C26 | 279221-15-7 |
| C27 | 187846-16-8 |
| C28 | 189954-16-3 |
| C29 | 181485-41-6 |
| C30 | 187845-80-3 |
| C31 | 158959-32-1 |
| C32 | 170570-29-3 |
| C33 | 177660-77-4 |
| C34 | 177660-95-6 |
| C35 | 181695-81-8 |
| C36 | 197240-14-5 |
| C37 | 181696-33-3 |
| C38 | 178816-94-9 |
| C39 | 178816-61-0 |
| C40 | 279221-17-9 |
| C41 | 187845-71-2 |
| C42 | 123663-49-0 |
| C43 | 197905-01-4 |
| C44 | 197904-84-0 |
| C45 | 169590-41-4 |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-48-

| Compound Number | CAS Reference Number |
|-----------------|----------------------|
| C46 | 202409-33-4 |
| C47 | 88149-94-4 |
| C48 | 266320-83-6 |
| C49 | 215122-43-3 |
| C50 | 215122-44-4 |
| C51 | 215122-74-0 |
| C52 | 215123-80-1 |
| C53 | 215122-70-6 |
| C54 | 264878-87-7 |
| C55 | 279221-12-4 |
| C56 | 215123-48-1 |
| C57 | 215123-03-8 |
| C58 | 215123-60-7 |
| C59 | 279221-18-0 |
| C60 | 215123-61-8 |
| C61 | 215123-52-7 |
| C62 | 279221-19-1 |
| C63 | 215123-64-1 |
| C64 | 215123-70-9 |
| C65 | 215123-79-8 |
| C66 | 215123-91-4 |
| C67 | 215123-77-6 |

More preferably, the COX-2 inhibitors that may be used in the present invention include, but are not limited to celecoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, NS-398, deracoxib, Merck MK-663 and ABT-963.

Various classes of cyclooxygenase-2 inhibitors can be prepared as follows. Pyrazoles can be prepared by methods described in WO 95/15316. Pyrazoles can further be prepared by methods described in WO 95/15315. Pyrazoles can also be prepared by methods described in WO 96/03385. Thiophene analogs can be prepared by methods described in WO 95/00501. Preparation of

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-49-

thiophene analogs is also described in WO 94/15932. Oxazoles can be prepared by the methods described in WO 95/00501. Preparation of oxazoles is also described in WO 94/27980. Isoxazoles can be prepared by the methods
5 described in WO 96/25405. Imidazoles can be prepared by the methods described in WO 96/03388. Preparation of imidazoles is also described in WO 96/03387. Cyclopentene cyclooxygenase-2 inhibitors can be prepared by the methods described in U.S. Patent No. 5,344,991.
10 Preparation of cyclopentene COX-2 inhibitors is also described in WO 95/00501. Terphenyl compounds can be prepared by the methods described in WO 96/16934. Thiazole compounds can be prepared by the methods described in WO 96/03,392. Pyridine compounds can be
15 prepared by the methods described in WO 96/03392. Preparation of pyridine compounds is also described in WO 96/24,585. Benzopyranopyrazolyl compounds can be prepared by the methods described in WO 96/09304. Benzopyran compounds can be prepared by the methods
20 described in WO 98/47890. Preparation of benzopyran compounds is also described in WO 00/23433. Benzopyran compounds can further be prepared by the methods described in U.S. Patent No. 6,077,850. Preparation of benzopyran compounds is further described in U.S. Patent
25 No. 6,034,256. Arylpyridazinones can be prepared by the methods described in WO 00/24719.

The celecoxib used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,466,823.

30 The valdecoxib used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,633,272.

The parecoxib used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner
35 set forth in U.S. Patent No. 5,932,598.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-50-

The rofecoxib used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,474,995.

5 The deracoxib used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,521,207.

The compound MK-663 used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in WO 98/03484.

10 The compound NS-398 used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,885,367.

The compound ABT-963 used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in WO 00/24719.

15 The estrogen sex steroid is preferably selected from, but is not limited to, the group consisting of ethinyl estradiol, 17 β -estradiol and mestranol.

20 Still more preferably the estrogen sex steroid is ethinyl estradiol.

The progestin sex steroid is preferably selected from, but is not limited to, the group consisting of levonorgestrel, norethindrone acetate, norgestimate, ethynodiol acetate, desogestrel, norgestrel, gestodene, 25 3-ketodesogestrel, Org 30659, dienogest, trimegestone and norethindrone.

More preferably the progestin sex steroid is selected from the group consisting of levonorgestrel, norethindrone acetate, norgestimate, ethynodiol acetate, desogestrel, norgestrel and norethindrone.

30 Even more preferably, the progestin sex steroid is selected from the group consisting of levonorgestrel, norethindrone acetate and norgestimate.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-51-

The structures and CAS registry numbers of preferred estrogen and progestin sex steroids are listed in Table No. 4 below.

5 Table No. 4. Sex Steroid Structures

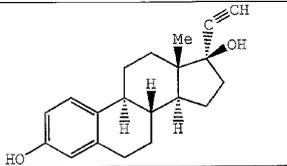
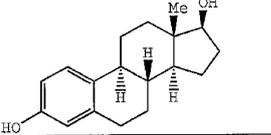
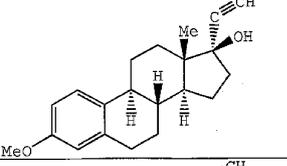
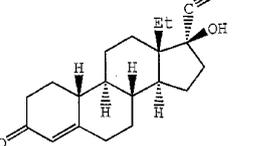
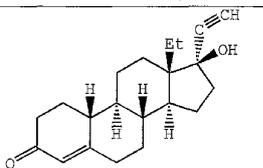
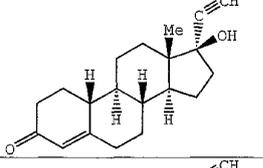
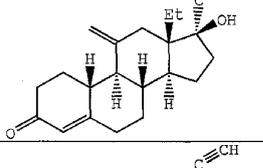
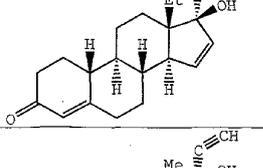
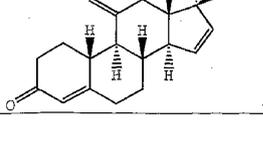
| Name | CAS Registry Number | Structure |
|-----------------------|---------------------|--|
| Ethinyl estradiol | 57-63-6 |  |
| 17 β -Estradiol | 50-28-2 |  |
| Mestranol | 72-33-3 |  |
| Levonorgestrel | 797-63-7 |  |

Table No. 4. Sex Steroid Structures

| Name | CAS Registry Number | Structure |
|-----------------------|---------------------|-----------|
| Norethindrone acetate | 51-98-9 | |
| Norgestimate | 35189-28-7 | |
| Ethynodiol diacetate | 297-76-7 | |
| Desogestrel | 54024-22-5 | |

Table No. 4. Sex Steroid Structures

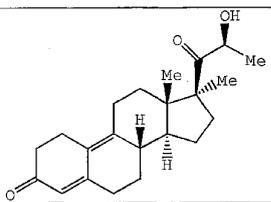
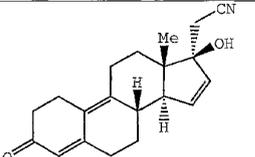
| Name | CAS Registry Number | Structure |
|-------------------|---------------------|---|
| Norgestrel | 6533-00-2 |  |
| Norethindrone | 68-22-4 |  |
| 3-Ketodesogestrel | 54048-10-1 |  |
| Gestodene | 60282-87-3 |  |
| Org 30659 | 110072-15-6 |  |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-54-

Table No. 4. Sex Steroid Structures

| Name | CAS Registry Number | Structure |
|--------------|---------------------|---|
| Trimegestone | 74513-62-5 |  |
| Dienogest | 65928-58-7 |  |

The following references listed in Table No. 5 below, hereby individually incorporated by reference, describe various sex steroids suitable for use in the present invention described herein, and processes for their manufacture.

Table No. 5. Sex Steroid References

| Sex Steroid | Reference |
|-----------------------|---------------------------|
| Ethinyl estradiol | U.S. Patent No. 3,759,961 |
| 17 β -Estradiol | U.S. Patent No. 3,274,182 |
| Mestranol | U.S. Patent No. 3,759,961 |
| Levonorgestrel | U.S. Patent No. 3,759,961 |
| Norethindrone acetate | U.S. Patent No. 3,408,371 |
| Norgestimate | U.S. Patent No. 4,027,019 |
| Ethinodiol diacetate | U.S. Patent No. 3,383,384 |
| Desogestrel | U.S. Patent No. 3,927,046 |

10

Table No. 5. Sex Steroid References

| Sex Steroid | Reference |
|-------------------|---------------------------|
| Norgestrel | U.S. Patent No. 3,892,779 |
| Norethindrone | U.S. Patent No. 3,383,384 |
| 3-Ketodesogestrel | U.S. Patent No. 4,371,529 |
| Gestodene | U.S. Patent No. 4,081,537 |
| Org 30659 | U.S. Patent No. 5,236,913 |
| Trimegestone | U.S. Patent No. 4,273,771 |
| Dienogest | U.S. Patent No. 4,167,517 |

5 The compounds useful in the present invention can have no asymmetric carbon atoms, or, alternatively, the useful compounds can have one or more asymmetric carbon atoms. When the useful compounds have one or more asymmetric carbon atoms, they therefore include racemates and stereoisomers, such as diastereomers and enantiomers, in both pure form and in admixture. Such stereoisomers can be prepared using conventional techniques, either by reacting enantiomeric starting materials, or by separating isomers of compounds of the present invention.

15 Isomers may include geometric isomers, for example cis-isomers or trans-isomers across a double bond. All such isomers are contemplated among the compounds useful in the present invention.

20 The compounds useful in the present invention also include tautomers.

The compounds useful in the present invention also include their salts, solvates and prodrugs.

25 Dosages, Formulations and Routes of Administration

For the prophylaxis or treatment of the conditions referred to above, the compounds useful in the

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-56-

combinations and methods of the present invention can be used as the compound *per se*. Pharmaceutically acceptable salts are particularly suitable for medical applications because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound. Such salts must clearly have a pharmaceutically acceptable anion or cation. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the present invention when possible include those derived from inorganic acids, such as hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric, sulfonic, and sulfuric acids, and organic acids such as formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, stearic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic, toluenesulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, sulfanilic, cyclohexylaminosulfonic, algenic, b-hydroxybutyric, galactaric and galacturonic acids.

Suitable pharmaceutically-acceptable base addition salts of compounds of the present invention include metallic ion salts and organic ion salts. More preferred metallic ion salts include, but are not limited to appropriate alkali metal (group Ia) salts, alkaline earth metal (group IIa) salts and other physiological acceptable metal ions. Such salts can be made from the ions of aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc. Preferred organic salts can be made from tertiary amines and quaternary ammonium salts, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. All of the above salts can

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-57-

be prepared by those skilled in the art by conventional means from the corresponding compound of the present invention.

The compounds useful in the present invention can be presented with an acceptable carrier in the form of a pharmaceutical composition. The carrier must, of course, be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and must not be deleterious to the recipient. The carrier can be a solid or a liquid, or both, and is preferably formulated with the compound as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compound. Other pharmacologically active substances can also be present, including other compounds of the present invention. The pharmaceutical compositions of the invention can be prepared by any of the well-known techniques of pharmacy, consisting essentially of admixing the components.

Optionally, the combination of the present invention can comprise a composition comprising a cyclooxygenase-2 inhibiting compound and a sex steroid compound. In such a composition, the cyclooxygenase-2 inhibiting compound and the sex steroid can be present in a single dosage form, for example a pill, a capsule, or a liquid that contains both of the compounds.

These compounds can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals, either as individual therapeutic compounds or as a combination of therapeutic compounds.

The amount of compound which is required to achieve the desired biological effect will, of course, depend on a number of factors such as the specific compound chosen, the use for which it is intended, the mode of

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-58-

administration, and the clinical condition of the recipient.

Dosages

5 Dosage levels of COX-2 inhibitors on the order of
about 0.1 mg to about 10,000 mg of the active ingredient
compound are useful in the treatment of the above
conditions, with preferred levels of about 1.0 mg to
about 1,000 mg and even more preferred levels of about 5
10 mg to about 500 mg. The amount of active ingredient will
vary depending upon the host treated and the particular
mode of administration.

It is understood, however, that a specific dose
level for any particular patient will depend upon a
variety of factors including the activity of the
15 specific compound employed, the age, body weight,
general health, sex, diet, time of administration, rate
of excretion, drug combination, and the severity of the
particular disease being treated and form of
administration.

20 Treatment dosages generally may be titrated to
optimize safety and efficacy. Typically, dosage-effect
relationships from in vitro initially can provide useful
guidance on the proper doses for patient administration.
Studies in animal models also generally may be used for
25 guidance regarding effective dosages for treatment of
cancers in accordance with the present invention. In
terms of treatment protocols, it should be appreciated
that the dosage to be administered will depend on
several factors, including the particular agent that is
30 administered, the route administered, the condition of
the particular patient, etc. Generally speaking, one
will desire to administer an amount of the compound that
is effective to achieve a serum level commensurate with
the concentrations found to be effective in vitro. Thus,
35 where a compound is found to demonstrate in vitro

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-59-

activity at, e.g., 10 μ M, one will desire to administer an amount of the drug that is effective to provide about a 10 μ M concentration in vivo. Determination of these parameters is well within the skill of the art. These considerations, as well as effective formulations and administration procedures are well known in the art and are described in standard textbooks.

An estrogen sex steroid at a daily dosage equivalent in estrogenic activity to about 5-75 μ g ethinyl estradiol is useful in the treatment of the above conditions, with preferred levels of about 10 μ g to about 50 μ g and even more preferred levels of about 15 μ g to about 35 μ g. Actual dosage levels for other estrogen sex steroids may vary relative to the levels listed for ethinyl estradiol. A progestin sex steroid at a daily dosage equivalent in progestinic activity to about 10-600 μ g levonorgestrel is useful in the treatment of the above conditions, with preferred levels of about 25 μ g to about 400 μ g and even more preferred levels of about 50 μ g to about 200 μ g. Actual dosage levels for other progestin sex steroids may vary relative to the levels listed for levonorgestrel.

The compounds of the present invention can be formulated as a pharmaceutical composition. Such a composition can then be administered orally, parenterally, by inhalation spray, rectally, or topically in dosage unit formulations containing conventional nontoxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and vehicles as desired. Formulation of drugs is discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975. Another discussion of drug formulations can be found in Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-60-

Solid dosage forms for oral administration can include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the compounds of this invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate to the indicated route of administration. If administered per os, a contemplated inhibitor compound can be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets can contain a controlled-release formulation as can be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropylmethyl cellulose. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms can also comprise buffering agents such as sodium citrate, magnesium or calcium carbonate or bicarbonate. Tablets and pills can additionally be prepared with enteric coatings.

Liquid dosage forms for oral administration can include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions can also comprise adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, flavoring, and perfuming agents.

The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection, or infusion techniques. Injectable preparations, for example, sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions can be formulated according to the known art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-61-

injectable preparation can also be a sterile injectable solution or suspension in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that can be employed are water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables. Dimethyl acetamide, surfactants including ionic and non-ionic detergents, polyethylene glycols can be used. Mixtures of solvents and wetting agents such as those discussed above are also useful.

For therapeutic purposes, formulations for parenteral administration can be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions can be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. A contemplated therapeutic compound can be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

Suppositories for rectal administration of the drug can be prepared by mixing the drug with a suitable nonirritating excipient such as cocoa butter, synthetic mono- di- or triglycerides, fatty acids and polyethylene glycols that are solid at ordinary temperatures but

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-62-

liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum and release the drug.

Topical administration can also involve the use of transdermal administration such as transdermal patches or iontophoresis devices.

The amount of active ingredient that can be combined with the carrier materials to produce a single dosage form varies depending upon the mammalian host treated and the particular mode of administration.

10

Treatment Regimen

The dosage regimen to prevent, give relief from, or ameliorate a disease condition having dysmenorrhea as an element of the disease or to protect against or treat a further dysmenorrhea related disorder with the compounds and/or compositions of the present invention is selected in accordance with a variety of factors. These include the type, age, weight, diet, and medical condition of the patient, the severity of the disease, the route of administration, pharmacological considerations such as the activity, efficacy, pharmacokinetics and toxicology profiles of the particular compound employed, whether a drug delivery system is utilized, and whether the compound is administered as part of a drug combination. Thus, the dosage regimen actually employed may vary widely and therefore deviate from the preferred dosage regimen set forth above.

In order to create a reproducible time of menses, specific combinations of daily administration of orally active sex steroids will be used to pharmacologically regulate the onset of menses within a small (24-48 hour) window of time. These steroids will include an estrogenic component and a progestagenic component with the effects of the latter predominating. The use of

35

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-63-

such a regimen should also result in less growth of the endometrial lining resulting in a reduced blood loss at the time of menses.

The use of daily orally active sex steroids to regulate endometrial growth will upon their discontinuation result in menses within 48-72 hours. The addition of a cyclooxygenase-2 inhibitor, such as celecoxib, starting 24 hours following discontinuation of the sex steroids will synchronize events such that the cyclooxygenase-2 inhibitor will be reproducibly administered at the time of initiation of increased prostaglandin synthesis triggered by the withdrawal of the steroid hormones. The cyclooxygenase-2 inhibitor can be administered until the end of menses with a variety of regimens. For example, the cyclooxygenase-2 inhibitor can be administered daily (od), twice a day (bid) or three times a day (tid). Thus the invention refers to the sequential administration of daily orally active sex steroids followed by a selective COX-2 inhibitor. This would be administered in a regular schedule (every 28 days) with the sex steroids being administered for 21 days followed by 2-7 days of a cyclooxygenase-2 inhibitor. More preferably, the sex steroids would be administered for 21 days followed by 4-7 days of a cyclooxygenase-2 inhibitor.

Patients undergoing treatment with the compounds or compositions disclosed herein can be routinely monitored to determine the effectiveness of the combination therapy. Continuous analysis of such data permits modification of the treatment regimen during therapy so that optimal effective amounts of each type of therapeutic compound are administered at any point in time, and so that the duration of treatment can be determined as well. In this way, the treatment regimen/dosing schedule can be rationally modified over

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-64-

the course of therapy so that the lowest amount of the therapeutic compounds which together exhibit satisfactory effectiveness is administered, and so that administration is continued only so long as is necessary to successfully treat the dysmenorrhea related condition.

A potential advantage of the combination therapy disclosed herein may be reduced dosage amount of any individual therapeutic compound, or all therapeutic compounds, effective in treating dysmenorrhea related conditions. The dosage lowering will provide advantages including reduction of side effects of the individual therapeutic compounds when compared to the monotherapy.

One of the several embodiments of the present invention provides a combination therapy comprising the use of a first amount of a COX-2 inhibitor and a second amount of sex steroids useful in the prophylaxis or treatment of dysmenorrhea, wherein said first and second amounts together comprise an dysmenorrhea-effective amount of said compounds. For example one of the many embodiments of the present invention is a combination therapy regimen comprising therapeutic dosages of a pyrazole COX-2 inhibitor, ethinyl estradiol and levonorgestrel.

The following non-limiting examples serve to illustrate various aspects of the present invention.

Examples

Table 6 illustrates examples of some combinations of the present invention wherein the combination comprises a first amount of a COX-2 inhibitor source, a second amount of a estrogen sex steroid and a third amount of a progestin sex steroid wherein the amounts together comprise an dysmenorrhea-effective amount of the compounds.

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 1 | C1 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 2 | C2 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 3 | C3 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 4 | C4 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 5 | C5 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 6 | C6 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 7 | C7 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 8 | C8 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 9 | C9 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 10 | C10 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 11 | C11 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 12 | C12 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 13 | C13 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 14 | C14 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 15 | C15 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 16 | C16 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 17 | C17 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 18 | C18 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 19 | C19 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 20 | C20 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 21 | C21 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 22 | C22 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 23 | C23 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 24 | C24 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 25 | C25 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 26 | C26 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 27 | C27 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 28 | C28 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 29 | C29 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 30 | C30 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 31 | C31 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 32 | C32 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 33 | C33 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 34 | C34 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 35 | C35 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 36 | C36 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 37 | C37 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 38 | C38 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 39 | C39 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 40 | C40 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 41 | C41 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 42 | C42 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 43 | C43 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 44 | C44 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 45 | C45 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 46 | C46 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 47 | C47 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 48 | C48 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 49 | C49 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 50 | C50 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 51 | C51 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 52 | C52 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 53 | C53 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 54 | C54 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 55 | C55 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 56 | C56 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 57 | C57 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 58 | C58 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 59 | C59 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 60 | C60 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 61 | C61 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 62 | C62 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 63 | C63 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-67-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 64 | C64 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 65 | C65 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 66 | C66 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 67 | C67 | Ethinyl estradiol | Levonorgestrel |
| 68 | C1 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 69 | C2 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 70 | C3 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 71 | C4 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 72 | C5 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 73 | C6 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 74 | C7 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 75 | C8 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 76 | C9 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 77 | C10 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 78 | C11 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 79 | C12 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 80 | C13 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 81 | C14 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 82 | C15 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 83 | C16 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 84 | C17 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 85 | C18 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 86 | C19 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 87 | C20 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 88 | C21 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 89 | C22 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 90 | C23 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 91 | C24 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 92 | C25 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 93 | C26 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 94 | C27 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 95 | C28 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 96 | C29 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-68-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 97 | C30 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 98 | C31 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 99 | C32 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 100 | C33 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 101 | C34 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 102 | C35 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 103 | C36 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 104 | C37 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 105 | C38 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 106 | C39 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 107 | C40 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 108 | C41 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 109 | C42 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 110 | C43 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 111 | C44 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 112 | C45 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 113 | C46 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 114 | C47 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 115 | C48 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 116 | C49 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 117 | C50 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 118 | C51 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 119 | C52 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 120 | C53 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 121 | C54 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 122 | C55 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 123 | C56 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 124 | C57 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 125 | C58 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 126 | C59 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 127 | C60 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 128 | C61 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 129 | C62 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-69-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 130 | C63 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 131 | C64 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 132 | C65 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 133 | C66 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 134 | C67 | Ethinyl estradiol | Norethindrone acetate |
| 135 | C1 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 136 | C2 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 137 | C3 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 138 | C4 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 139 | C5 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 140 | C6 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 141 | C7 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 142 | C8 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 143 | C9 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 144 | C10 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 145 | C11 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 146 | C12 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 147 | C13 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 148 | C14 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 149 | C15 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 150 | C16 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 151 | C17 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 152 | C18 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 153 | C19 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 154 | C20 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 155 | C21 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 156 | C22 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 157 | C23 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 158 | C24 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 159 | C25 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 160 | C26 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 161 | C27 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 162 | C28 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-70-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 163 | C29 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 164 | C30 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 165 | C31 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 166 | C32 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 167 | C33 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 168 | C34 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 169 | C35 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 170 | C36 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 171 | C37 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 172 | C38 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 173 | C39 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 174 | C40 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 175 | C41 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 176 | C42 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 177 | C43 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 178 | C44 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 179 | C45 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 180 | C46 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 181 | C47 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 182 | C48 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 183 | C49 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 184 | C50 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 185 | C51 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 186 | C52 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 187 | C53 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 188 | C54 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 189 | C55 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 190 | C56 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 191 | C57 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 192 | C58 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 193 | C59 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 194 | C60 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 195 | C61 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-71-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 196 | C62 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 197 | C63 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 198 | C64 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 199 | C65 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 200 | C66 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 201 | C67 | Ethinyl estradiol | Norgestimate |
| 202 | C1 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 203 | C2 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-72-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 204 | C3 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 205 | C4 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 206 | C5 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 207 | C6 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 208 | C7 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 209 | C8 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 210 | C9 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 211 | C10 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 212 | C11 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 213 | C12 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 214 | C13 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 215 | C14 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 216 | C15 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 217 | C16 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 218 | C17 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 219 | C18 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 220 | C19 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 221 | C20 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 222 | C21 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 223 | C22 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 224 | C23 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 225 | C24 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 226 | C25 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 227 | C26 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 228 | C27 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 229 | C28 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 230 | C29 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 231 | C30 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 232 | C31 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 233 | C32 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 234 | C33 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 235 | C34 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-73-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 236 | C35 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 237 | C36 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 238 | C37 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 239 | C38 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 240 | C39 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 241 | C40 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 242 | C41 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 243 | C42 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 244 | C43 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 245 | C44 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 246 | C45 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 247 | C46 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 248 | C47 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 249 | C48 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 250 | C49 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 251 | C50 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 252 | C51 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 253 | C52 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 254 | C53 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 255 | C54 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 256 | C55 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 257 | C56 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 258 | C57 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 259 | C58 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 260 | C59 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 261 | C60 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 262 | C61 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 263 | C62 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 264 | C63 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 265 | C64 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 266 | C65 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 267 | C66 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-74-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 268 | C67 | Ethinyl estradiol | Ethinodiol diacetate |
| 269 | C1 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 270 | C2 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 271 | C3 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 272 | C4 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 273 | C5 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 274 | C6 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 275 | C7 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 276 | C8 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 277 | C9 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 278 | C10 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 279 | C11 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 280 | C12 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 281 | C13 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 282 | C14 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 283 | C15 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 284 | C16 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 285 | C17 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 286 | C18 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 287 | C19 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 288 | C20 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 289 | C21 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 290 | C22 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 291 | C23 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 292 | C24 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 293 | C25 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 294 | C26 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 295 | C27 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 296 | C28 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 297 | C29 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 298 | C30 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 299 | C31 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-75-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 300 | C32 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 301 | C33 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 302 | C34 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 303 | C35 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 304 | C36 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 305 | C37 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 306 | C38 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 307 | C39 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 308 | C40 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 309 | C41 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 310 | C42 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 311 | C43 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 312 | C44 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 313 | C45 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 314 | C46 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 315 | C47 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 316 | C48 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 317 | C49 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 318 | C50 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 319 | C51 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 320 | C52 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 321 | C53 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 322 | C54 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 323 | C55 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 324 | C56 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 325 | C57 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 326 | C58 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 327 | C59 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 328 | C60 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 329 | C61 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 330 | C62 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 331 | C63 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-76-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 332 | C64 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 333 | C65 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 334 | C66 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 335 | C67 | Ethinyl estradiol | Desogestrel |
| 336 | C1 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 337 | C2 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 338 | C3 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 339 | C4 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 340 | C5 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 341 | C6 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 342 | C7 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 343 | C8 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 344 | C9 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 345 | C10 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 346 | C11 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 347 | C12 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 348 | C13 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 349 | C14 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 350 | C15 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 351 | C16 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 352 | C17 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 353 | C18 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 354 | C19 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 355 | C20 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 356 | C21 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 357 | C22 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 358 | C23 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 359 | C24 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 360 | C25 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 361 | C26 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 362 | C27 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 363 | C28 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-77-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 364 | C29 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 365 | C30 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 366 | C31 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 367 | C32 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 368 | C33 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 369 | C34 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 370 | C35 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 371 | C36 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 372 | C37 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 373 | C38 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 374 | C39 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 375 | C40 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 376 | C41 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 377 | C42 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 378 | C43 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 379 | C44 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 380 | C45 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 381 | C46 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 382 | C47 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 383 | C48 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 384 | C49 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 385 | C50 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 386 | C51 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 387 | C52 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 388 | C53 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 389 | C54 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 390 | C55 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 391 | C56 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 392 | C57 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 393 | C58 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 394 | C59 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 395 | C60 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-78-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 396 | C61 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 397 | C62 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 398 | C63 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 399 | C64 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 400 | C65 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 401 | C66 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 402 | C67 | Ethinyl estradiol | Norgestrel |
| 403 | C1 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 404 | C2 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 405 | C3 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 406 | C4 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 407 | C5 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 408 | C6 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 409 | C7 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 410 | C8 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 411 | C9 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 412 | C10 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 413 | C11 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 414 | C12 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 415 | C13 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 416 | C14 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 417 | C15 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 418 | C16 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 419 | C17 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 420 | C18 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 421 | C19 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 422 | C20 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 423 | C21 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 424 | C22 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 425 | C23 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 426 | C24 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 427 | C25 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-79-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 428 | C26 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 429 | C27 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 430 | C28 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 431 | C29 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 432 | C30 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 433 | C31 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 434 | C32 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 435 | C33 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 436 | C34 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 437 | C35 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 438 | C36 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 439 | C37 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 440 | C38 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 441 | C39 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 442 | C40 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 443 | C41 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 444 | C42 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 445 | C43 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 446 | C44 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 447 | C45 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 448 | C46 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 449 | C47 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 450 | C48 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 451 | C49 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 452 | C50 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 453 | C51 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 454 | C52 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 455 | C53 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 456 | C54 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 457 | C55 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 458 | C56 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 459 | C57 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-80-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 460 | C58 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 461 | C59 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 462 | C60 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 463 | C61 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 464 | C62 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 465 | C63 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 466 | C64 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 467 | C65 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 468 | C66 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 469 | C67 | Ethinyl estradiol | Norethindrone |
| 470 | C1 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 471 | C2 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 472 | C3 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 473 | C4 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 474 | C5 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 475 | C6 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 476 | C7 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 477 | C8 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 478 | C9 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 479 | C10 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 480 | C11 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 481 | C12 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 482 | C13 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 483 | C14 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 484 | C15 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 485 | C16 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 486 | C17 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 487 | C18 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 488 | C19 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 489 | C20 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 490 | C21 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 491 | C22 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 492 | C23 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 493 | C24 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 494 | C25 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 495 | C26 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 496 | C27 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 497 | C28 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 498 | C29 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 499 | C30 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 500 | C31 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 501 | C32 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 502 | C33 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 503 | C34 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 504 | C35 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 505 | C36 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 506 | C37 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 507 | C38 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 508 | C39 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 509 | C40 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 510 | C41 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 511 | C42 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 512 | C43 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 513 | C44 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 514 | C45 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 515 | C46 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 516 | C47 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 517 | C48 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 518 | C49 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 519 | C50 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 520 | C51 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 521 | C52 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 522 | C53 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 523 | C54 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-82-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 524 | C55 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 525 | C56 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 526 | C57 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 527 | C58 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 528 | C59 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 529 | C60 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 530 | C61 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 531 | C62 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 532 | C63 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 533 | C64 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 534 | C65 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 535 | C66 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 536 | C67 | Ethinyl estradiol | 3-Ketodesogestrel |
| 537 | C1 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 538 | C2 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 539 | C3 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 540 | C4 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 541 | C5 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 542 | C6 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 543 | C7 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 544 | C8 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 545 | C9 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 546 | C10 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 547 | C11 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 548 | C12 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 549 | C13 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 550 | C14 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 551 | C15 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 552 | C16 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 553 | C17 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 554 | C18 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 555 | C19 | Ethinyl estradiol | Gestodene |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-83-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 556 | C20 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 557 | C21 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 558 | C22 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 559 | C23 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 560 | C24 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 561 | C25 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 562 | C26 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 563 | C27 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 564 | C28 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 565 | C29 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 566 | C30 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 567 | C31 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 568 | C32 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 569 | C33 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 570 | C34 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 571 | C35 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 572 | C36 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 573 | C37 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 574 | C38 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 575 | C39 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 576 | C40 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 577 | C41 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 578 | C42 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 579 | C43 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 580 | C44 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 581 | C45 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 582 | C46 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 583 | C47 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 584 | C48 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 585 | C49 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 586 | C50 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 587 | C51 | Ethinyl estradiol | Gestodene |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-84-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 588 | C52 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 589 | C53 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 590 | C54 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 591 | C55 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 592 | C56 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 593 | C57 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 594 | C58 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 595 | C59 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 596 | C60 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 597 | C61 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 598 | C62 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 599 | C63 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 600 | C64 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 601 | C65 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 602 | C66 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 603 | C67 | Ethinyl estradiol | Gestodene |
| 604 | C1 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 605 | C2 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 606 | C3 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 607 | C4 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 608 | C5 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 609 | C6 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 610 | C7 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 611 | C8 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 612 | C9 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 613 | C10 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 614 | C11 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 615 | C12 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 616 | C13 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 617 | C14 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 618 | C15 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 619 | C16 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-85-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 620 | C17 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 621 | C18 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 622 | C19 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 623 | C20 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 624 | C21 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 625 | C22 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 626 | C23 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 627 | C24 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 628 | C25 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 629 | C26 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 630 | C27 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 631 | C28 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 632 | C29 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 633 | C30 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 634 | C31 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 635 | C32 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 636 | C33 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 637 | C34 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 638 | C35 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 639 | C36 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 640 | C37 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 641 | C38 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 642 | C39 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 643 | C40 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 644 | C41 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 645 | C42 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 646 | C43 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 647 | C44 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 648 | C45 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 649 | C46 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 650 | C47 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 651 | C48 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-86-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 652 | C49 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 653 | C50 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 654 | C51 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 655 | C52 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 656 | C53 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 657 | C54 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 658 | C55 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 659 | C56 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 660 | C57 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 661 | C58 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 662 | C59 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 663 | C60 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 664 | C61 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 665 | C62 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 666 | C63 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 667 | C64 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 668 | C65 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 669 | C66 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 670 | C67 | Ethinyl estradiol | Org 30659 |
| 671 | C1 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 672 | C2 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 673 | C3 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 674 | C4 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 675 | C5 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 676 | C6 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 677 | C7 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 678 | C8 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 679 | C9 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 680 | C10 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 681 | C11 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 682 | C12 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 683 | C13 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-87-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 684 | C14 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 685 | C15 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 686 | C16 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 687 | C17 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 688 | C18 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 689 | C19 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 690 | C20 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 691 | C21 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 692 | C22 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 693 | C23 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 694 | C24 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 695 | C25 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 696 | C26 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 697 | C27 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 698 | C28 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 699 | C29 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 700 | C30 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 701 | C31 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 702 | C32 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 703 | C33 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 704 | C34 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 705 | C35 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 706 | C36 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 707 | C37 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 708 | C38 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 709 | C39 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 710 | C40 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 711 | C41 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 712 | C42 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 713 | C43 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 714 | C44 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 715 | C45 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-88-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 716 | C46 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 717 | C47 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 718 | C48 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 719 | C49 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 720 | C50 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 721 | C51 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 722 | C52 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 723 | C53 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 724 | C54 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 725 | C55 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 726 | C56 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 727 | C57 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 728 | C58 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 729 | C59 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 730 | C60 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 731 | C61 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 732 | C62 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 733 | C63 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 734 | C64 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 735 | C65 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 736 | C66 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 737 | C67 | Ethinyl estradiol | Trimegestone |
| 738 | C1 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 739 | C2 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 740 | C3 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 741 | C4 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 742 | C5 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 743 | C6 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 744 | C7 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 745 | C8 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 746 | C9 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 747 | C10 | Ethinyl estradiol | Dienogest |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-89-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 748 | C11 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 749 | C12 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 750 | C13 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 751 | C14 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 752 | C15 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 753 | C16 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 754 | C17 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 755 | C18 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 756 | C19 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 757 | C20 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 758 | C21 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 759 | C22 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 760 | C23 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 761 | C24 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 762 | C25 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 763 | C26 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 764 | C27 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 765 | C28 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 766 | C29 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 767 | C30 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 768 | C31 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 769 | C32 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 770 | C33 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 771 | C34 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 772 | C35 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 773 | C36 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 774 | C37 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 775 | C38 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 776 | C39 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 777 | C40 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 778 | C41 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 779 | C42 | Ethinyl estradiol | Dienogest |

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-90-

Table No. 6. Combination Examples

| Example Number | COX-2 Inhibitor | Estrogen Sex Steroid | Progestin Sex Steroid |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| 780 | C43 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 781 | C44 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 782 | C45 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 783 | C46 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 784 | C47 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 785 | C48 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 786 | C49 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 787 | C50 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 788 | C51 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 789 | C52 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 790 | C53 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 791 | C54 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 792 | C55 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 793 | C56 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 794 | C57 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 795 | C58 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 796 | C59 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 797 | C60 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 798 | C61 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 799 | C62 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 800 | C63 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 801 | C64 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 802 | C65 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 803 | C66 | Ethinyl estradiol | Dienogest |
| 804 | C67 | Ethinyl estradiol | Dienogest |

BIOLOGICAL ASSAYS

The utility of the combinations of the present invention can be shown by the following assays. These assays are performed in vitro and in animal models essentially using procedures recognized to show the utility of the present invention.

Rat Carrageenan Foot Pad Edema Test

The carrageenan foot edema test is performed with materials, reagents and procedures essentially as described by Winter, et al., (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)). Male Sprague-Dawley rats are selected in each group so that the average body weight is as close as possible. Rats are fasted with free access to water for over sixteen hours prior to the test. The rats are dosed orally (1 mL) with compounds suspended in vehicle containing 0.5% methylcellulose and 0.025% surfactant, or with vehicle alone. One hour later a subplantar injection of 0.1 mL of 1% solution of carrageenan/sterile 0.9% saline is administered and the volume of the injected foot is measured with a displacement plethysmometer connected to a pressure transducer with a digital indicator. Three hours after the injection of the carrageenan, the volume of the foot is again measured. The average foot swelling in a group of drug-treated animals is compared with that of a group of placebo-treated animals and the percentage inhibition of edema is determined (Otterness and Bliven, Laboratory Models for Testing NSAIDS, in Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, (J. Lombardino, ed. 1985)). The % inhibition shows the % decrease from control paw volume determined in this procedure.

Rat Carrageenan-induced Analgesia Test

The analgesia test using rat carrageenan is performed with materials, reagents and procedures essentially as described by Hargreaves, et al., (Pain, 32, 77 (1988)). Male Sprague-Dawley rats are treated as previously described for the Carrageenan Foot Pad Edema test. Three hours after the injection of the carrageenan, the rats are placed in a special plexiglass container with a transparent floor having a high intensity lamp as a radiant heat source, positionable under the floor. After an initial twenty minute period, thermal stimulation is begun on either the injected foot or on the contralateral uninjected foot. A photoelectric cell turns off the lamp and timer when light is interrupted by paw withdrawal. The time until the rat withdraws its foot is then measured. The withdrawal latency in seconds is determined for the control and drug-treated groups, and percent inhibition of the hyperalgesic foot withdrawal determined.

Evaluation of COX-1 and COX-2 activity in vitro

The compounds of this invention exhibit inhibition in vitro of COX-2. The COX-2 inhibition activity of the compounds of this invention illustrated in the Examples is determined by the following methods.

a. Preparation of recombinant COX baculoviruses

A 2.0 kb fragment containing the coding region of either human or murine COX-1 or human or murine COX-2 is cloned into a BamHI site of the baculovirus transfer vector pVL1393 (Invitrogen) to generate the baculovirus transfer vectors for COX-1 and COX-2 in a manner similar to the method of D. R. O'Reilly et al (Baculovirus

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-93-

Expression Vectors: A Laboratory Manual (1992)).
Recombinant baculoviruses are isolated by transfecting 4
µg of baculovirus transfer vector DNA into SF9 insect
cells (2×10^8) along with 200 ng of linearized
5 baculovirus plasmid DNA by the calcium phosphate method.
See M. D. Summers and G. E. Smith, A Manual of Methods
for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture
Procedures, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987).
Recombinant viruses are purified by three rounds of
10 plaque purification and high titer (10^7 - 10^8 pfu/ml)
stocks of virus are prepared. For large scale
production, SF9 insect cells are infected in 10 liter
fermentors (0.5×10^6 /ml) with the recombinant
baculovirus stock such that the multiplicity of
15 infection is 0.1. After 72 hours the cells are
centrifuged and the cell pellet homogenized in
Tris/Sucrose (50 mM: 25%, pH 8.0) containing 1% 3-[(3-
cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate
(CHAPS). The homogenate is centrifuged at $10,000 \times g$ for
20 30 minutes, and the resultant supernatant is stored at -
80° C. before being assayed for COX activity.

b. Assay for COX-1 and COX-2 activity

25 COX activity is assayed as PGE₂ formed/µg
protein/time using an ELISA to detect the prostaglandin
released. CHAPS-solubilized insect cell membranes
containing the appropriate COX enzyme are incubated in a
potassium phosphate buffer (50 mM, pH 8.0) containing
30 epinephrine, phenol, and heme with the addition of
arachidonic acid (10 µM). Compounds are pre-incubated
with the enzyme for 10-20 minutes prior to the addition
of arachidonic acid. Any reaction between the
arachidonic acid and the enzyme is stopped after ten

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-94-

minutes at 37° C./room temperature by transferring 40 µl of reaction mix into 160 µl ELISA buffer and 25 µM indomethacin. The PGE2 formed is measured by standard ELISA technology (Cayman Chemical).

5 The examples herein can be performed by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

10 The invention being thus described, it is apparent that the same can be varied in many ways. Such variations are not to be regarded as a departure from the spirit and scope of the present invention, and all such modifications and equivalents as would be obvious to one skilled in the art are intended to be included
15 within the scope of the following claims.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-95-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A therapeutic combination comprising an amount of a
5 COX-2 inhibitor compound source and an amount of a
sex steroid compound wherein the amount of a COX-2
inhibitor compound source and the amount of the sex
steroid compound together comprises a dysmenorrhea-
effective amount of the compounds.
- 10 2. The combination of Claim 1 wherein the COX-2
inhibitor source is a COX-2 inhibitor.
- 15 3. The combination of Claim 2 wherein the COX-2
inhibitor is a tricyclic COX-2 inhibitor.
- 20 4. The combination of Claim 3 wherein the tricyclic
COX-2 inhibitor is selected from the group
consisting of a pyrazole COX-2 inhibitor, a
furanone COX-2 inhibitor, an isoxazole COX-2
inhibitor, a pyridine COX-2 inhibitor, and a
pyridazinone COX-2 inhibitor.
- 25 5. The combination of Claim 4 wherein the tricyclic
COX-2 inhibitor is a pyrazole COX-2 inhibitor.
- 30 6. The combination of Claim 5 wherein the tricyclic
COX-2 inhibitor is celecoxib.
7. The combination of Claim 5 wherein the tricyclic
COX-2 inhibitor is deracoxib.
- 35 8. The combination of Claim 4 wherein the tricyclic
COX-2 inhibitor is a furanone COX-2 inhibitor.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-96-

9. The combination of Claim 8 wherein the tricyclic COX-2 inhibitor is rofecoxib.
10. The combination of Claim 4 wherein the tricyclic COX-2 inhibitor is an isoxazole COX-2 inhibitor.
11. The combination of Claim 10 wherein the tricyclic COX-2 inhibitor is valdecoxib.
- 10 12. The combination of Claim 4 wherein the tricyclic COX-2 inhibitor is a pyridine COX-2 inhibitor.
13. The combination of Claim 12 wherein the tricyclic COX-2 inhibitor is 5-chloro-6'-methyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,3'-bipyridine.
- 15
14. The combination of Claim 4 wherein the tricyclic COX-2 inhibitor is a pyridazinone COX-2 inhibitor.
- 20 15. The combination of Claim 14 wherein the pyridazinone COX-2 inhibitor is 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinone.
- 25 16. The combination of Claim 2 wherein the COX-2 inhibitor is a benzopyran COX-2 inhibitor.
17. The combination of Claim 2 wherein the COX-2 inhibitor is a methane sulfonanilide COX-2 inhibitor.
- 30
18. The combination of Claim 17 wherein the methane sulfonanilide COX-2 inhibitor is N-(4-nitro-2-cyclohexyloxyphenyl)methanesulfonamide.
- 35

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-97-

19. The combination of Claim 1 wherein the COX-2 inhibitor source is a prodrug of a COX-2 inhibitor.
20. The combination of Claim 19 wherein the prodrug of the COX-2 inhibitor is parecoxib.
21. The combination of Claim 1 wherein the sex steroid compound is a progestin sex steroid.
22. The combination of Claim 1 wherein the sex steroid compound is an estrogen sex steroid.
23. The combination of Claim 22 wherein the sex steroid compound further comprises a progestin sex steroid.
24. The combination of Claim 23 wherein the sex steroid compound comprises an amount of an estrogen sex steroid and an amount of a progestin sex steroid wherein the amount of the estrogen sex steroid and the amount of the progestin sex steroid together comprise a menstrual cycle controlling-effective amount of the compounds.
25. The combination of Claim 24 wherein the estrogen sex steroid is ethinyl estradiol.
26. The combination of Claim 24 wherein the progestin sex steroid is selected from the group consisting of levonorgestrel, norethindrone acetate, norgestimate, ethynodiol acetate, desogestrel, norgestrel and norethindrone.
27. The combination of Claim 26 wherein the progestin sex steroid is levonorgestrel.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-98-

28. The combination of Claim 26 wherein the progestin sex steroid is norethindrone acetate.
29. The combination of Claim 26 wherein the progestin sex steroid is norgestimate.
30. The combination of Claim 26 wherein the progestin sex steroid is ethynodiol acetate.
31. The combination of Claim 26 wherein the progestin sex steroid is desogestrel.
32. The combination of Claim 26 wherein the progestin sex steroid is norgestrel.
33. The combination of Claim 26 wherein the progestin sex steroid is norethindrone.
34. The combination of Claim 1 wherein the COX-2 inhibitor compound source and the sex steroid compound are present in a single composition.
35. A combination therapy method for the treatment or prophylaxis of dysmenorrhea in a patient in need thereof, comprising:
administering to the patient an amount of a COX-2 inhibitor compound source and administering to the patient an amount of a sex steroid compound wherein the amount of the COX-2 inhibitor compound source and the amount of the sex steroid compound together comprise a dysmenorrhea-effective amount of the compounds
36. The combination therapy method of Claim 35 wherein the COX-2 inhibitor source is a COX-2 inhibitor.

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-99-

37. The combination therapy method of Claim 36 wherein the COX-2 inhibitor compound is celecoxib.
- 5 38. The combination therapy method of Claim 36 wherein the COX-2 inhibitor compound is rofecoxib.
39. The combination therapy method of Claim 36 wherein the COX-2 inhibitor compound is valdecoxib.
- 10 40. The combination therapy method of Claim 36 wherein the COX-2 inhibitor compound is deracoxib.
41. The combination therapy method of Claim 36 wherein the COX-2 inhibitor compound is 5-chloro-6'-methyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,3'-bipyridine.
- 15 42. The combination therapy method of Claim 36 wherein the COX-2 inhibitor compound is N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide.
- 20 43. The combination therapy method of Claim 36 wherein the COX-2 inhibitor compound is 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinone.
- 25 44. The combination therapy method of Claim 35 wherein the COX-2 inhibitor source is a prodrug of a COX-2 inhibitor.
- 30 45. The combination therapy method of Claim 44 wherein the prodrug of the COX-2 inhibitor is parecoxib.
- 35 46. The combination therapy method of Claim 35 wherein the sex steroid compound comprises an amount of an

WO 02/062391

PCT/US02/03132

-100-

- estrogen sex steroid and an amount of a progestin sex steroid wherein the amount of the estrogen sex steroid and the amount of the progestin sex steroid together comprise a menstrual cycle controlling-effective amount of the compounds.
- 5
47. The combination therapy method of Claim 46 wherein the estrogen sex steroid is ethinyl estradiol.
- 10
48. The combination therapy method of Claim 46 wherein the progestin sex steroid is selected from the group consisting of levonorgestrel, norethindrone acetate, norgestimate, ethynodiol acetate, desogestrel, norgestrel and norethindrone.
- 15
49. The combination therapy method of Claim 48 wherein the progestin sex steroid is levonorgestrel.
- 20
50. The combination therapy method of Claim 48 wherein the progestin sex steroid is norethindrone acetate.
51. The combination therapy method of Claim 48 wherein the progestin sex steroid is norgestimate.
- 25
52. The combination therapy method of Claim 48 wherein the progestin sex steroid is ethynodiol acetate.
53. The combination therapy method of Claim 48 wherein the progestin sex steroid is desogestrel.
- 30
54. The combination therapy method of Claim 48 wherein the progestin sex steroid is norgestrel.
- 35
55. The combination therapy method of Claim 48 wherein the progestin sex steroid is norethindrone.

【 国際公開パンフレット (コレクション) 】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/062391 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 45/06, A61P 5/24
- (21) International Application Number: PCT/US02/03132
- (22) International Filing Date: 4 February 2002 (04.02.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/266,261 2 February 2001 (02.02.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA CORPORATION [US/US]; 800 North Lindbergh Blvd., St. Louis, MO 63167 (US).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): KRASNOW, Joel [US/US]; 100 route 206 N., Peapack, NJ 07977 (US).
- (74) Agents: WARNER, James, M. et al.; Pharmacia Corporation, 800 N. Lindbergh Blvd. 04E, St. Louis, MO 63167 (US).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 18 September 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/062391 A3

(54) Title: METHOD OF USING A CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR AND SEX STEROIDS AS A COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF DYSMENORRHEA

(57) Abstract: The present invention provides methods for the treatment and prevention of dysmenorrhea in a woman using a combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and sex steroids.

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | Intern - application No PCT/US 02/03132 |
|---|---|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/06 A61P5/24 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 97 31631 A (RPMS TECHNOLOGY) 4 September 1997 (1997-09-04) claims 1, 5, 7, 14, 16-20 page 17, line 21-24 page 18, line 17, 18 page 19, line 14, 15 --- | 1-6, 21, 34-37, 42 |
| X | WO 96 03385 A (G.D. SEARLE & CO) 8 February 1996 (1996-02-08) claims 1, 21, 32, 34 page 4, paragraph 2 page 5, paragraphs 2, 3, 5 page 6, paragraph 1 --- | 1-5, 34-36 |
| | -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone **X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 17 January 2003 | | Date of making of the international search report 24/01/2003 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3010 | | Authorized officer Peeters, J |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | Internat. Application No. PCT/US 02/03132 |
|--|---|--|
| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 96 36617 A (G.D. SEARLE & CO) 21 November 1996 (1996-11-21) claims 1, 11, 13, 15 page 5, line 20 page 6, line 21-25 ----- | 1-3, 34-36 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. application No.
PCT/US 02/03132**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 02 03132

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 35-55 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern: application No
PCT/US 02/03132

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|---------------------------|
| WO 9731631 | A | 04-09-1997 | CA 2183217 A1 28-08-1997 |
| | | | EP 0889724 A1 13-01-1999 |
| | | | WO 9731631 A1 04-09-1997 |
| WO 9603385 | A | 08-02-1996 | US 5486534 A 23-01-1996 |
| | | | AT 210648 T 15-12-2001 |
| | | | AU 3126795 A 22-02-1996 |
| | | | CA 2195123 A1 08-02-1996 |
| | | | DE 69524600 D1 24-01-2002 |
| | | | DE 69524600 T2 18-07-2002 |
| | | | DK 772597 T3 08-04-2002 |
| | | | EP 1127878 A1 29-08-2001 |
| | | | EP 0772597 A1 14-05-1997 |
| | | | ES 2169760 T3 16-07-2002 |
| | | | JP 10503201 T 24-03-1998 |
| | | | PT 772597 T 31-05-2002 |
| | | | WO 9603385 A1 08-02-1996 |
| | | | US 5580985 A 03-12-1996 |
| | | | US 5756530 A 26-05-1998 |
| | | | US 6028072 A 22-02-2000 |
| WO 9636617 | A | 21-11-1996 | AU 5860396 A 29-11-1996 |
| | | | CA 2221692 A1 21-11-1996 |
| | | | EP 0825989 A1 04-03-1998 |
| | | | JP 11509835 T 31-08-1999 |
| | | | WO 9636617 A1 21-11-1996 |
| | | | US 6090834 A 18-07-2000 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|---------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/352 | A 6 1 K 31/352 | |
| A 6 1 K 31/365 | A 6 1 K 31/365 | |
| A 6 1 K 31/381 | A 6 1 K 31/381 | |
| A 6 1 K 31/382 | A 6 1 K 31/382 | |
| A 6 1 K 31/402 | A 6 1 K 31/402 | |
| A 6 1 K 31/415 | A 6 1 K 31/415 | |
| A 6 1 K 31/4164 | A 6 1 K 31/4164 | |
| A 6 1 K 31/42 | A 6 1 K 31/42 | |
| A 6 1 K 31/421 | A 6 1 K 31/421 | |
| A 6 1 K 31/425 | A 6 1 K 31/425 | |
| A 6 1 K 31/427 | A 6 1 K 31/427 | |
| A 6 1 K 31/4375 | A 6 1 K 31/4375 | |
| A 6 1 K 31/4418 | A 6 1 K 31/4418 | |
| A 6 1 K 31/4439 | A 6 1 K 31/4439 | |
| A 6 1 K 31/444 | A 6 1 K 31/444 | |
| A 6 1 K 31/47 | A 6 1 K 31/47 | |
| A 6 1 K 31/50 | A 6 1 K 31/50 | |
| A 6 1 K 31/501 | A 6 1 K 31/501 | |
| A 6 1 K 31/567 | A 6 1 K 31/567 | |
| A 6 1 P 15/00 | A 6 1 P 15/00 | |

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100096013
弁理士 富田 博行

(74) 代理人 100091638
弁理士 江尻 ひろ子

(72) 発明者 クラスノウ, ジョエル
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 7 7 , ピーパック, ルート 2 0 6 ノース 1 0 0

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA20 NA05 NA14 NA15 ZA811
4C086 AA01 AA02 BA03 BA08 BA17 BB01 BB02 BC05 BC17 BC28
BC36 BC38 BC41 BC67 BC69 BC79 BC82 CB09 DA09 GA07
GA08 GA16 MA02 MA03 MA04 NA05 NA14 NA15 ZA81
4C206 AA01 AA02 JA11 JA19 MA02 MA03 MA04 MA13 MA14 NA05
NA14 NA15 ZA81