



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315423**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 237/14, 401/06, 403/06, 405/06,
C 07 D 409/06, 413/06, A 61 K 31/50

Patentstyret

(21) Søknadsnr	20000863	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	2000.02.22	søknadsnummer	1998.08.10, PCT/US98/16479
(24) Løpedag	1998.08.10	(85) Videreføringsdag	2000.02.22
(41) Alm. tilgj.	2000.02.22	(30) Prioritet	1997.08.22, US, 917023
(45) Meddelt dato	2003.09.01		1998.08.05, US, 129570

(71) Patenthaver	Abbott Laboratories,
(72) Oppfinner	CHAD 0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050, US Lawrence A Black, Libertyville, IL 60048-3647, US Anwer Basha, Lake Forest, IL 60045, US Teodozyj Kolasa, Lake Villa, IL 60046, US Michael E Kort, Lake Bluff, IL 60044-1520, US Huaqing Liu, Wheeling, IL 60090, US Catherine M McCarty, Brookline, MA 02446, US Meena V Patel, Chicago, IL 60661, US Jeffrey J Rohde, Evanston, IL 60201, US
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse	Arylpyridazinoner som biosynteseinhibitorer av prostaglandin endoperoksidase H-syntase, deres fremstilling og farmasøytisk sammensetning omfattende det samme

(56) Anførte publikasjoner	Ingen

(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse beskriver pyridazinon-forbindelser som er cyklooksygenase-inhibitorer (COX-inhibitorer), og spesielt er de selektive inhibitorer av cyklooksygenase-2 (COX-2). COX-2 er den inducible isoform forbundet med inflammasjon, i motsetning til den konstitutive isoform, cyklooksygenase-1 (COX-1), som er et viktig "husholdning"-enzym i mange vev, inklusive det gastrointestinale (GI) system og nyrene. Disse forbindelsers selektivitet for COX-2 minimaliserer de uønskede gastrointestinale og renale bivirkninger som iakttas med nåtidens markedsførte ikke-steroidale anti-inflammatoriske medikamenter (NS ID).

Denne søknad er en "continuation-in-part" av U.S. patent-søknad med serienr. 08/917.023 innlevert 22. august 1997, som var basert på den provisoriske søknad 60/056.733 innlevert 22. august 1997.

5 Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse omfatter nye pyridazinon-forbindelser som er nyttige i behandlingen av cyklooksygenase-2-medierte sykdommer. Nærmere bestemt vedrører denne oppfinnelse ovennevnte forbindelser, farmasøytiske sammen-
10 setninger omfattende de samme, deres anvendelse samt fremgangsmåter for å fremstille forbindelsene for å inhibere prostaglandin-biosyntese, spesielt det induserte prostaglandin-endoperoksid H-syntaseprotein (PGHS-2, cyklo-
 oksygenase-2, COX-2).

15 Bakgrunnen for oppfinnelsen

Prostaglandinene er ytterst potente substanser som frembringer mange forskjellige biologiske virkninger, ofte i det nanomolare til det pikomolare konsentrasjonsområde. Oppdagelsen av to former av prostaglandin-endoperoksid H-syntase, isoenzymene PGHS-1 og PGHS-2, som katalyserer
20 oksidasjonen av arakidonsyre og fører til prostaglandin-biosyntese, har resultert i fornyet forskning for å skis-
 sere disse to enzymeres rolle i fysiologi og patofysiologi. Disse isozymer har vist seg å ha forskjellig genregulering
25 og representerer tydelig forskjellige prostaglandin-biosyntese-ruter. PGHS-1-ruten uttrykkes konstitutivt i de fleste celletyper. Den svarer med å produsere prostaglandiner som regulerer akutte foreteelser i den vaskulære homeostase og har også en rolle i opprettholdelsen av
30 normale mave- og renalfunksjoner. PGHS-2-ruten involverer en induksjonsmekanisme som har vært knyttet til inflammasjons-, mitogenese- og ovulasjonsfenomener.

Prostaglandininhibitorer tilveiebringer terapi for smerte, feber og inflammasjon, og de er nyttige terapier, for eksempel i behandlingen av reumatoid artritt og osteoartritt. De ikke-steroidale anti-inflammatoriske medikamenter (NSAID-medikamenter) så som ibuprofen, naproxen og fenamater inhiberer begge isozymer. Inhibisjon av det konstitutive enzym PGHS-1 resulterer i gastrointestinale bivirkninger inklusive ulcus og blødning og tilfeller av renale problemer med kronisk terapi. Inhibitorer av det induerte isozym PGHS-2 kan tilveiebringe anti-inflammatorisk aktivitet uten PGHS-1-inhibitorenes bivirkninger.

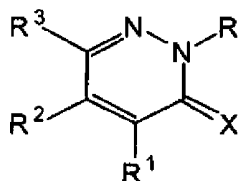
Problemet med bivirkninger i forbindelse med NSAID-administrasjon er aldri tidligere blitt fullstendig løst. Enterisk belagte tabletter og ko-administrasjon med misoprostol, et prostaglandin-derivat, er blitt prøvet i et forsøk på å redusere mavetoksisiteten. Det ville være fordelaktig å kunne tilveiebringe forbindelser som er selektive inhibitorer av det induerte isozym PGHS-2.

Foreliggende oppfinnelse beskriver nye forbindelser som er selektive inhibitorer av PGHS-2.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse beskriver pyridazinonforbindelser som er selektive inhibitorer av cyklooksygenase-2 (COX-2). Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har formelen

I:

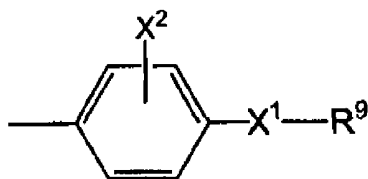


hvor

X er O;

R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, C₁-C₈-alkylkarbonyl-C₁-C₈-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, halogen-C₂-C₉-alkenyl, C₃-C₇-cykloalkyl eventuelt substitueret med C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cykloalkenyl, C₃-C₇-cykloalkenyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl-C₁-C₆-alkanoyl, fenyl-C₂-C₇-alkynyl, fenyl-C₂-C₇-alkenyl (hvor nevnte fenylgrupper eventuelt er substitueret med en eller flere grupper valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₇-alkenyl, formyl, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁-C₆-alkanoyloksy, C₁-C₆-alkoksyimino, di-C₁-C₆-alkylamino, OCF₃, aminosulfonyl, fenyl, fenoksy eller pyrrolyl), heterocyklyl, heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl, heterocyklyloksy-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte heterocyklylgrupper er valgt blant pyridyl, kinolyl, tiazolyl, tienyl, benzotienyl, furyl eller tetrahydropyranyl og hvor disse grupper eventuelt er substitueret med en eller flere grupper valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl eller NO₂), dihydroindenyl, adamantyl eller adamantyloksykarbonyl;

R² er



hvor X¹ er SO eller SO₂,

R⁹ er C₁-C₆-alkyl, halo-C₁-C₆-alkyl, amino eller -N=CH(NR¹⁰R¹¹) hvor R¹⁰ og R¹¹ er C₁-C₆-alkyl;

X² er hydrogen, halogen, eller C₁-C₆-alkyl;

R^1 er C_1 - C_8 -alkoksy, C_1 - C_8 -alkylamino, C_2 - C_8 -alkylenyloksy, C_2 - C_8 -alkynyloksy, C_2 - C_8 -alkenyl, C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_8 -alkynyloksy, C_2 - C_8 -alkynyl, C_3 - C_7 -cykloalkyl, C_3 - C_7 -cykloalkenyl, C_3 - C_7 -cykloalkoksy eventuelt substituert med C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkoksy, C_3 - C_7 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cykloalkyltio- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cykloalkyltio, C_3 - C_7 -cykloalkylamino, C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyltio- C_1 - C_6 -alkoksy, halo- C_1 - C_6 -alkyltio, C_1 - C_8 -alkyltio, C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkylamino, hydroksy- C_1 - C_6 -alkylamino, cyano- C_1 - C_6 -alkylamino, di- C_1 - C_6 -alkylamino- C_1 - C_6 -alkoksy, hydroksy- C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkanoyl- C_1 - C_6 -alkoksy, fenyl- C_1 - C_6 -alkylamino, fenyl, fenylamino, fenyl- C_1 - C_6 -alkyl, fenoksy, fenoksy- C_1 - C_6 -alkyl, fenyl- C_2 - C_7 -alkynyl, fenyl- C_1 - C_6 -alkoksy, fenyltio, fenyl- C_1 - C_6 -alkyltio eller benzoyloksy- C_1 - C_6 -alkyl (hvor nevnte fenylgrupper eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_2 - C_7 -alkenyl, CN, CF_3 , NO_2 , C_1 - C_6 -alkylsulfonfyl, di- C_1 - C_6 -alkylamino, fenyl, karbamoyl eller C_1 - C_6 -alkanoyl-amino), heterocyklyl, heterocyklyloksy, heterocyklylamino, heterocyklyl- C_1 - C_6 -alkylamino, heterocyklyltio, heterocyklyloksy, heterocyklyl- C_1 - C_6 -alkoksy, (hvor heterocyklyl er valgt blant morfolinyl, pyridyl, tienyl, dihydroisobenzofuranyl, furyl, piperidinyl, triazolyl, benzofuranyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofurfuryl eller imidazolyl hvilke heterocykliske grupper eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant okso, hydroksy, halogen eller C_1 - C_6 -alkoksy), eller R^1 er dihydroindenylamino eller indanyloksy;

R^3 er H eller C_1 - C_6 -alkyl;

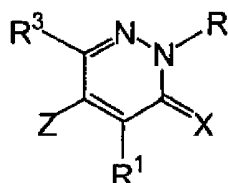
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Alle patenter, patentsøknader og litteraturreferanser som det henvises til i beskrivelsen, innlemmes herved ifølge referanse i sin helhet. I tilfelle inkonsekvens, vil foreliggende beskrivelse, inklusive definisjonene, være gjeldende.

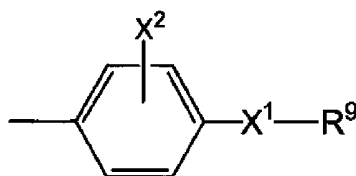
Foreliggende oppfinnelse beskriver pyridazinonforbindelser som er cyklooksygenase-inhibitorer (COX-inhibitorer) og selektive inhibitorer av cyklooksygenase-2 (COX-2). COX-2 er den indusible isoform forbundet med inflammasjon, i motsetning til den konstitutive isoform, cyklooksygenase-1 (COX-1) som er et viktig "husholdende" enzym i mange vev, inklusive det gastrointestinale (GI) system og nyrene.

I en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen II:



II

hvor Z er en gruppe med formelen:



- 20 hvor X^1 er $-SO_2-$ eller $-SO-$, og R^9 er C_1-C_6 alkyl, halo- C_1-C_6 -alkyl eller amino;
 X^2 er hydrogen, halogen eller C_1-C_6 -alkyl;
 R er som definert for formel I;

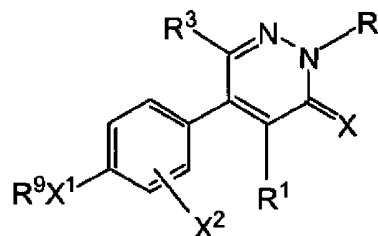
R^1 er hydroksy- C_1 - C_6 -alkoksy eller hydroksy- C_1 - C_6 -alkyl-amino;

R^3 er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

5

I enda en annen utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III:



III

10 hvori

X^1 er SO_2 eller SO , og R^9 er C_1 - C_6 -alkyl eller amino;

X^2 er hydrogen eller halogen;

R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, C₁-C₈-alkyl-karbonyl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonylfenyl-C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl, C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl, fenyl-C₂-C₇-alkenyl, fenyl-C₂-C₇-alkynyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte fenylgrupper eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₇-alkenyl, formyl, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁-C₆-alkanoyloksy, C₁-C₆-alkoksyimino, di-C₁-C₆-alkylamino, OCF₃, amino-sulfonyl, fenyl, fenoksy eller pyrrolyl), heterocyklyl, heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte heterocyklylgrupper er valgt blant pyridyl, kinolyl, tiazolyl, tienyl, benzotienyl, furyl eller tetrahydropyranyl og hvor disse grupper eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl eller NO₂), dihydroindenyl, adamantyl eller adamantyl-oksylkarbonyl;

R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkylamino eller hydroksy-C₁-C₆-alkoksy;

R³ er hydrogen eller C₁-C₆-alkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

I en foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X¹ er -SO₂- eller -SO-, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino;

X² er hydrogen eller halogen;

R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, C₁-C₈-alkyl-karbonyl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonylfenyl-C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl, C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl, fenyl-C₂-C₇-alkenyl, fenyl-C₂-C₇-alkynyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte fenylgrupper eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₇-alkenyl, formyl, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁-C₆-alkanoyloksy, C₁-C₆-alkoksyimino, di-C₁-C₆-alkylamino, OCF₃, amino-sulfonyl, fenyl, fenoksy eller pyrrolyl), heterocyklyl eller heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte heterocyklylgrupper er valgt blant pyridyl, kinolyl, tiazolyl, tienyl, benzotienyl, furyl eller tetrahydropyranyl og hvor disse grupper eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl eller NO₂);

R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkoksy;
 R³ er hydrogen eller C₁-C₆-alkyl;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X¹ er -SO₂- eller -SO-, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino;
 X² er hydrogen og halogen;

- R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, C₁-C₈-alkyl-karbonyl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonylfenyl-C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl, C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl, fenyl-C₂-C₇-alkenyl, fenyl-C₂-C₇-alkynyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte fenylgrupper eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₇-alkenyl, formyl, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁-C₆-alkanoyloksy, C₁-C₆-alkoksyimino, di-C₁-C₆-alkylamino, OCF₃, amino-sulfonyl, fenyl, fenoksy eller pyrrolyl), heterocyklyl eller heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte heterocyklylgrupper er valgt blant pyridyl, kinolyl, tiazolyl, tienyl, benzotienyl, furyl eller tetrahydropyranyl og hvor disse grupper eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl eller NO₂);
- R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkylamino eller hydroksy-C₁-C₆-alkoksy; og
- R³ er C₁-C₆-alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

- hvor X¹ er SO₂ eller SO, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino; X² er hydrogen eller halogen;
- R er C₁-C₈-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, fenyl eventuelt substituert med halogen, heterocyklyl eller heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl;
- R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkoksy eller hydroksy-C₁-C₆-alkylamino;
- R³ er hydrogen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X^1 er SO_2 eller SO , og R^9 er C_1-C_6 -alkyl eller amino;
 X^2 er hydrogen eller halogen;

- 5 R er C_1-C_8 -alkyl, halogen- C_1-C_8 -alkyl, fenyl eventuelt substituert med halogen, heterocyklyl eller heterocyklyl- C_1-C_6 -alkyl;
 R^1 er hydroksy- C_1-C_6 -alkoksy; og
 R^3 er hydrogen;
10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X^1 er SO_2 , og R^9 er C_1-C_6 -alkyl eller amino;

- 15 X^2 er hydrogen eller halogen;
 R er halogen- C_1-C_8 -alkyl, fenyl eventuelt substituert med halogen, heterocyklyl eller heterocyklyl- C_1-C_6 -alkyl;
 R^1 er hydroksy- C_1-C_6 -alkoksy; og
 R^3 er hydrogen;
20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X^1 er SO_2 , og R^9 er C_1-C_6 -alkyl eller amino;

- 25 X^2 er hydrogen eller halogen;
 R er C_1-C_8 -alkyl, C_2-C_9 -alkenyl, C_2-C_9 -alkynyl, halogen- C_1-C_8 -alkyl, fenyl eller fenyl- C_1-C_6 -alkyl;
 R^1 hydroksy- C_1-C_6 -alkoksy; og
 R^3 er hydrogen;
30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X^1 er SO_2 , og R^9 er C_1 - C_6 -alkyl eller amino;

X^2 er hydrogen eller fluor;

5 R er halogen- C_1 - C_8 -alkyl, fenyl eller C_1 - C_8 -alkyl;

R^1 er 2-hydroksy-2-metyl-propoksy eller 3-hydroksy-3-metyl-butoksy; og

R^3 er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

10

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X^1 er SO_2 , og R^9 er C_1 - C_6 -alkyl,

X^2 er hydrogen eller fluor;

15 R er C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_9 -alkenyl, C_2 - C_9 -alkynyl, halogen- C_1 - C_8 -alkyl, fenyl eller fenyl- C_1 - C_6 -alkyl;

R^1 er hydroksy- C_1 - C_6 -alkoksy; og

R^3 er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

20

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X^1 er SO_2 , og R^9 er amino;

X^2 er hydrogen eller fluor;

25 R er C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_9 -alkenyl, C_2 - C_9 -alkynyl, halogen- C_1 - C_8 -alkyl, fenyl eller fenyl- C_1 - C_6 -alkyl;

R^1 er hydroksy- C_1 - C_6 -alkoksy; og

R^3 er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

30

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X^1 er $-SO_2-$ og R^9 er metyl;

X^2 er hydrogen;

R er t-butyl, 3-klorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 4-fluorfenyl,
4-klor-3-fluor-fenyl, 3-klor-4-fluor-fenyl eller

5 CF_3CH_2- ;

R^1 er 2-hydroksy-2-metyl-propoksy eller 3-hydroksy-3-metyl-
butoksy; og

R^3 er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

10

I en annen foretrukken utførelsesform har forbindelsene
ifølge foreliggende oppfinnelse formelen III,

hvor X^1 er $-SO_2-$ og R^9 er amino;

X^2 er hydrogen;

15 R er t-butyl, 3-klorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 4-fluorfenyl,
4-klor-3-fluor-fenyl, 3-klor-4-fluor-fenyl eller
 CF_3CH_2- ;

R^1 er 2-hydroksy-2-metyl-propoksy eller 3-hydroksy-3-metyl-
butoksy; og

20 R^3 er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

Definisjoner av uttrykk

Anvendt gjennom hele denne beskrivelse og de medfølgende
25 krav har følgende uttrykk de spesifiserte betydninger.

Uttrykket "beskyttende grupper" omfatter "karboksy-
beskyttende gruppe" og "N-beskyttende grupper". "Karboksy-
beskyttende gruppe" anvendt heri refererer til en karboks-
ylsyrebeskyttende estergruppe anvendt for å blokkere eller
30 beskytte karboksylsyrefunksjonaliteten mens reaksjonene som
involverer andre funksjonelle seter i forbindelsen, ut-
føres. Karboksybeskyttende grupper er beskrevet i Greene,
"Protective Groups in Organic Synthesis" s. 152-186 (1981),
som herved inkorporeres heri ifølge referanse. I tillegg

kan en karboksybeskyttende gruppe anvendes som en prodroge hvorved den karboksybeskyttende gruppe lett kan spaltes *in vivo*, for eksempel ved enzymatisk hydrolyse, for å frigi den biologisk aktive moderforbindelse. T. Higuchi og V.

- 5 Stella tilveiebringer en grundig omtale av prodroge-konseptet i "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975), som herved er inkorporert heri ifølge referanse. Slike karboksybeskyttende grupper er velkjent for fag-
10 kyndige personer, idet de er blitt anvendt i stor utstrekning for beskyttelse av karboksylgrupper på penicillin- og cefalogensporinområdet, som beskrevet i U.S. Pat. nr. 3,840,556 og 3,719,667, hvis beskrivelser herved inkorporeres heri ifølge referanse. Eksempler på estere som
15 er nyttige som prodroger for forbindelser inneholdende karboksylgrupper, fins på sidene 14-21 av "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", redigert av E.B. Roche, Pergamon Press, New York (1987), som herved inkorporeres heri ifølge referanse. Representative kar-
20 boksybeskyttende grupper er C₁- til C₈alkyl (f.eks. metyl, etyl eller tertiært butyl og lignende); halogenalkyl; alkenyl; cykloalkyl og substituerte derivater derav så som cykloheksyl, cyklopentyl og lignende; cykloalkylalkyl og substituerte derivater derav så som cykloheksylmetyl, cy-
25 klopentylmetyl og lignende; arylalkyl, for eksempel fenetyl eller benzyl og substituerte derivater derav så som alkoksybenzyl eller nitrobenzylgrupper og lignende; arylalkenyl, for eksempel fenyletenyl og lignende; aryl og substituerte derivater derav, for eksempel 5-indanyl og lignende; dial-
30 kylaminoalkyl (f.eks. dimetylaminoetyl og lignende); alkanoyloksyalkylgrupper så som acetoksymetyl, butyryloksymetyl, valeryloksymetyl, isobutyryloksymetyl, isovaleryloksymetyl, 1-(propionyloksy)-1-etyl, 1-(pivaloyloksy)-1-etyl, 1-metyl-1-(propionyloksy)-1-etyl, pivaloyloksymetyl, propionyloksymetyl og lignende; cykloalkanoyloksyalkyl-
35 grupper så som cyklopropylkarbonyloksymetyl, cyklobutylkarbonyloksymetyl, cyklopentylkarbonyloksymetyl, cykloheksylkarbonyloksymetyl og lignende; aroyloksyalkyl, så som

- benzoyloksymetyl, benzoyloksyetyl og lignende; arylalkylkarbonyloksyalkyl, så som benzylkarbonyloksymetyl, 2-benzylkarbonyloksyetyl og lignende; alkoksykarbonylalkyl, så som metoksykarbonylmetyl, cykloheksyloksykarbonylmetyl, 1-
 5 metoksykarbonyl-1-etyl og lignende; alkoksykarbonyloksyalkyl, så som metoksykarbonyloksymetyl, t-butyloksykarbonyloksymetyl, 1-etoksykarbonyloksy-1-etyl, 1-cykloheksyloksykarbonyloksy-1-etyl og lignende; alkoksykarbonyl-
 10 aminoalkyl, så som t-butyloksykarbonylaminometyl og lignende; alkylaminokarbonylaminoalkyl, så som metylaminokarbonylaminometyl og lignende; alkanoylaminoalkyl, så som acetylaminometyl og lignende; heterocyklylkarbonyloksy-
 alkyl, så som 4-metylpiperazinyllkarbonyloksymetyl og lignende; dialkylaminokarbonylalkyl, så som dimetylaminokarbonylmetyl, dietylaminokarbonylmetyl og lignende; (5-
 15 (lavere alkyl)-2-okso-1,3-dioksolen-4-yl)alkyl, så som (5-t-butyl-2-okso-1,3-dioksolen-4-yl)metyl og lignende; og (5-fenyl-2-okso-1,3-dioksolen-4-yl)alkyl, så som (5-fenyl-2-okso-1,3-dioksolen-4-yl)metyl og lignende.
- 20 Uttrykket "N-beskyttende gruppe" eller "N-beskyttet" anvendt heri refererer til de grupper som er ment å skulle beskytte N-terminusen av en aminosyre eller et peptid eller beskytte en aminogruppe mot uønskede reaksjoner under syntetiske prosedyrer. Vanlig anvendte N-beskyttende grup-
 25 per er beskrevet i Greene, "Protective Groups in Organic Synthese," (John Wiley & Sons, New York (1981)), som herved inkorporeres ifølge referanse. N-beskyttende grupper omfatter acylgrupper så som formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, t-butylacetyl, 2-kloracetyl, 2-bromacetyl, trifluoracetyl, trikloracetyl, ftalyl, o-nitrofenoksyacetyl, α -klorbutyryl,
 30 benzoyl, 4-klorbenzoyl, 4-brombenzoyl, 4-nitrobenzoyl og lignende; sulfonylgrupper så som benzensulfonyl, p-toluensulfonyl og lignende; karbamatdannende grupper så som benzyloksykarbonyl, p-klorbenzyloksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, 2-nitrobenzyloksykarbonyl, p-brombenzyloksykarbonyl, 3,4-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 3,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 2,4-

dimetoksybenzyloksykarbonyl, 4-metoksybenzyloksykarbonyl, 2-nitro-4,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 3,4,5-trimetoksybenzyloksykarbonyl, 1-(p-bifenyl)-1-metyletoksykarbonyl, α,α -dimetyl-3,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, benzhydryloksykarbonyl, t-butylloksykarbonyl, diisopropylmetoksykarbonyl, isopropylloksykarbonyl, etoksykarbonyl, metoksykarbonyl, allyloksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, fenoksykarbonyl, 4-nitrofenoksykarbonyl, fluorenyl-9-metoksykarbonyl, cyklopentylloksykarbonyl, adamantylloksykarbonyl, cykloheksylloksykarbonyl, fenyltiokarbonyl og lignende; alkylgrupper så som benzyl, trifenylmetyl, benzyloksymetyl og lignende; og silylgrupper så som trimetylsilyl og lignende. Foretrukne N-beskyttende grupper er formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, t-butylacetyl, fenylsulfonyl, benzyl, t-butylloksykarbonyl (t-Boc) og benzyloksykarbonyl (Cbz).

Uttrykket "alkanoyl" anvendt heri refererer til en alkylgruppe som definert tidligere bundet til modermolekylet via en karbonylgruppe ($-C(O)-$). Eksempler på alkanoyl innbefatter acetyl, propionyl og lignende.

Uttrykket " C_2-C_9 -alkenyl" anvendt heri refererer til et rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal inneholdende fra 2 til 9 karbonatomer og også inneholdende minst én karbon-karbondobbelbinding. Alkenylgrupper innbefatter for eksempel vinyl (etenyl), allyl (propenyl), butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl og lignende.

Uttrykket " C_2-C_8 -alkenyloksy" anvendt heri refererer til en C_2-C_8 -alkenylgruppe, som definert tidligere, bundet til modermolekylgruppen via en oksygenbinding ($-O-$). Eksempler på C_2-C_8 -alkenyloksy innbefatter isopropenoksy, butenyloksy og lignende.

Uttrykket " C_1-C_8 -alkoksy" anvendt heri refererer til en C_1-C_8 -alkylgruppe bundet til modermolekylet via $-O-$. Eksempler på C_1-C_8 -alkoksy innbefatter men er ikke begrenset til,

etoksy, isobutyloksy, isopentyloksy, tert-butoksy og lignende.

Uttrykket "C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkylamino" anvendt heri refererer til et C₁-C₆-alkoksy som definert heri bundet til
 5 modermolekylgruppen via et C₁-C₆-alkylamino som definert heri. Eksempler på C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkylamino innbefatter men er ikke begrenset til, etoksymetylamino, isobutyloksyetylamino og lignende.

Representative eksempler på C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkoksy-
 10 grupper innbefatter metoksymetoksy, etoksymetoksy, t-butoksymetoksy og lignende.

Uttrykket "C₁-C₈-alkyl" og "C₁-C₆-alkyl" anvendt heri refererer til rettkjededede eller forgrenede alkylradikaler inneholdende fra 1 til og med 8 karbonatomer, men ikke
 15 begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2-metylpentyl, 2,2-dimetylpropyl, n-heksyl og lignende.

Eksempler på "C₁-C₈-alkylamino" er etylamino, butylamino og
 20 lignende.

Uttrykket "C₂-C₈-alkylen" betegner en to-verdig gruppe avledet fra et rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbon med fra 2 til 8 karbonatomer ved å fjerne to hydrogenatomer, for eksempel -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-,
 25 -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂- og lignende.

Uttrykket "C₁-C₆-alkylsulfonyl" anvendt heri refererer til en C₁-C₆-alkylgruppe som definert tidligere bundet til modermolekylgruppen via en sulfonylgruppe (-S(O)₂-).
 Eksempler på C₁-C₆-alkylsulfonyl innbefatter metylsulfonyl,
 30 etylsulfonyl, isopropylsulfonyl og lignende.

Uttrykket "C₁-C₆-alkylytio" anvendt heri refererer til en C₁-C₆-alkylgruppe bundet til moderforbindelsen via -S-.

Uttrykket "C₁-C₆-alkylytio-C₁-C₆-alkoksy" anvendt heri refererer til C₁-C₆-alkylytio som definert heri bundet til
5 modermolekylgruppen via en C₁-C₆-alkoksygruppe som definert heri.

Uttrykket "C₂-C₉-alkynyl" anvendt heri refererer til et rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal inneholdende fra 2 til 9 karbonatomer og også inneholdende minst én karbon-karbontrippelbinding. Eksempler på alkynyl innbefatter
10 -C≡C-H, H-C≡C-CH₂-, H-C≡C-CH(CH₃)- og lignende.

Uttrykket "amino" anvendt heri refererer til -NH₂.

Uttrykket "fenyl-C₂-C₇-alkenyl" anvendt heri refererer til et C₂-C₇-alkenylradikal til hvilket er bundet en fenyl-
15 gruppe, for eksempel fenyletenyl og lignende.

Uttrykket "fenyl-C₂-C₇-arylalkynyl" anvendt heri refererer til et C₂-C₇-alkynylradikal til hvilket er bundet en fenylgruppe, for eksempel fenyletynyl og lignende

Uttrykket "fenyl-C₁-C₆-alkoksy" anvendt heri refererer til
20 et C₁-C₆-alkoksyradikal til hvilket er bundet en fenylgruppe, for eksempel benzyloksy og lignende.

Uttrykket "fenyl-C₁-C₆-alkyl" anvendt heri refererer til en fenylgruppe som definert tidligere, bundet til et C₁-C₆-alkylradikal, for eksempel benzyl og lignende.

25 Uttrykket "fenyl-C₁-C₆-alkylamino" anvendt heri refererer til en fenyl-C₁-C₆-alkylgruppe som definert tidligere, bundet til modermolekylgruppen via en aminogruppe.

Uttrykket "fenyl-C₁-C₆-alkyltio" anvendt heri refererer til en fenyl-C₁-C₆-alkylgruppe som definert tidligere, bundet til modermolekylgruppen via en tiolgruppe.

Uttrykket "fenoksy-C₁-C₆-oksyalkyl" refererer til en fenoksygruppe som definert tidligere bundet til et C₁-C₆-alkylradikal. Eksempler på fenoksy-C₁-C₆-alkyl innbefatter fenoksymetyl, 2-fenoksyetyl og lignende.

Uttrykket "C₃-C₇-cykloalkyl" anvendt heri refererer til et alifatisk ringsystem med 3 til 7 karbonatomer inklusive, men ikke begrenset til, cyklopropyl, cyklopentyl, cykloheksyl og lignende. Cyklo-C₃-C₇-alkylgruppene kan være usubstituert eller substituert.

Uttrykket "C₃-C₇-cykloalkenyl" anvendt heri refererer til et alifatisk ringsystem med 3 til 7 karbonatomer inneholdende minst én dobbeltbinding i ringstrukturen.

Uttrykket "C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" anvendt heri refererer til en C₃-C₇-cykloalkylgruppe bundet til et C₁-C₆-alkylradikal, inklusive, men ikke begrenset til cykloheksylmetyl.

Uttrykket "C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkoksy" anvendt heri refererer til en C₃-C₇-cykloalkylgruppe bundet til en C₁-C₆-alkoksygruppe som definert heri, inklusive, men ikke begrenset til cykloheksylmetyloksy.

Uttrykket "C₃-C₇-cykloalkylamino" anvendt heri refererer til en C₃-C₇-cykloalkylgruppe bundet til modermolekylgruppen via en aminogruppe som definert heri, inklusive, men ikke begrenset til cykloheksylamino og lignende.

Uttrykket "C₃-C₇-cykloalkenyl-C₁-C₆-alkyl" anvendt heri refererer til en C₃-C₇-cykloalkenylgruppe bundet til et C₁-C₆-alkylradikal, inklusive, men ikke begrenset til cykloheksenylmetyl.

Eksempler på "di-C₁-C₆-alkylamino" refererer til for eksempel dietylamino, metylpropylamino og lignende.

Uttrykket "halogen" eller "halo" anvendt heri refererer til I, Br, Cl eller F.

- 5 Uttrykket "halogen-C₁-C₈-alkyl" anvendt heri refererer til et C₁-C₈-alkylradikal som har minst én halogensubstituent, for eksempel klormetyl, fluoretyl, trifluormetyl eller pentafluoretyl, 2,3-difluorpentyl og lignende.

- 10 Uttrykket "halogen-C₂-C₉-alkenyl" anvendt heri refererer til et C₂-C₉-alkenylradikal som har minst én halogensubstituent, for eksempel klormetenyl, fluoretenyl, trifluormetenyl eller pentafluoretenyl, 2,3-difluorpentenyl og lignende.

Uttrykket "hydroksy" anvendt heri refererer til -OH.

- 15 Uttrykket "hydroksy-C₁-C₆-alkoksy" anvendt heri refererer til et C₁-C₆-alkoksyradikal som definert tidligere til hvilket er bundet en hydroksygruppe (-OH). Eksempler på hydroksy-C₁-C₆-alkoksy innbefatter 3-hydroksypropoksy, 4-hydroksybutoksy og lignende.
- 20 Uttrykket "hydroksy-C₁-C₆-alkylamino" anvendt heri refererer til en hydroksy-C₁-C₆-alkylgruppe bundet til modermolekylgruppen via et amino. Eksempler på hydroksy-C₁-C₆-alkylamino innbefatter 1-hydroksypropylamino, 4-hydroksybutylamino, 1,3-dihydroksyisopentylamino og
- 25 lignende.

Uttrykket "nitro" anvendt heri refererer til -NO₂.

- Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes i form av salter avledet fra uorganiske eller organiske syrer. Disse salter innbefatter, men er ikke begrenset til
- 30 følgende: acetat, adipat, alginat, citrat, aspartat,

benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, kamferat, kamfersulfonat, diglukonat, cyklopentanpropionat, dodecylsulfat, etansulfonat, glukheptanoat, glyserofosfat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, fumarat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroksy-etansulfonat, laktat, maleat, metansulfonat, nikotinat, 2-naftalensulfonat, oksalat, pamoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, pikrat, pivalat, propionat, succinat, tartrat, tiocyanat, p-toluensulfonat og undecanoat. De basiske nitrogenholdige grupper kan være kvaternisert med slike midler som lavere alkylhalogenid, så som metyl, etyl, propyl og butylklorid, bromider og jodider; dialkylsulfat så som dimetyl-, diety-, dibutyl- og diamylsulfater, langkjedede halogenider så som decyl-, lauryl-, myristyl- og stearyl- klorider, bromider og jodider, aralkylhalogenider så som benzyl- og fenetylbromider og andre. Vann- eller oljeløselige eller dispergerbare produkter erholdes derved.

Eksempler på syrer som kan anvendes for å danne farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, innbefatter slike uorganiske syrer så som saltsyre, svovelsyre og fosforsyre og slike organiske syrer som oksalsyre, maleinsyre, ravsyre og sitronsyre.

Basiske addisjonssalter kan fremstilles *in situ* under den endelige isoleringen og rensingen av forbindelsene med formel (I) eller separat ved å omsette en karboksylsyrefunksjon med en passende base så som hydroksidet, karbonatet eller bikarbonatet av et farmasøytisk akseptabelt metallkation eller med ammoniakk eller et organisk primært, sekundært eller tertiært amin. Slike farmasøytisk akseptable salter innbefatter, men er ikke begrenset til, kationer basert på alkali- og jordalkalimetallene, så som natrium, litium, kalium, kalsium, magnesium, aluminium og lignende, samt ikke-toksiske ammonium-, kvaternære ammonium- og aminkationer, inklusive, men ikke begrenset til ammonium, tetrametylammonium, tetraetylammonium, metylamin, dimetylammin, trimetylammin, tri-

etylamin, etylamin og lignende. Andre representative organiske aminer som er nyttige for å danne baseaddisjons-salter innbefatter dietylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin og lignende.

- 5 Uttrykket "farmasøytisk akseptabel ester" anvendt heri refererer til estere som hydrolyserer *in vivo* og innbefatter de som lett nedbrytes i det menneskelige legeme og gir moderforbindelsen eller et salt derav. Passende ester-grupper innbefatter for eksempel de som er avledet fra
- 10 farmasøytisk akseptable alifatiske karboksylsyrer, spesielt alkan-, alken-, cykloalkan- og alkandisyre, hvori hver alkyl- eller alkenylgruppe med fordel ikke har mer enn 6 karbonatomer. Eksempler på spesielle estere omfatter formiater, acetater, propionater, butyrater, akrylater og
- 15 etylsuccinater.

- Anvendt gjennom hele denne beskrivelse betegner uttrykket metabolisk spaltbar gruppe en gruppe som lett spaltes *in vivo* fra forbindelsen som bærer den, hvori nevnte forbindelse etter spaltingen forblir, eller blir, farmakologisk
- 20 aktiv. Metabolisk spaltbare grupper utgjør en klasse av grupper som er reaktive med karboksylgruppen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse og er velkjent for utøveren av faget. De innbefatter, men er ikke begrenset til, grupper så som for eksempel alkanoyl, så som acetyl, pro-
- 25 pionyl, butyryl og lignende; usubstituert og substituert aroyl, så som benzoyl og substituert benzoyl; alkoksykarbonyl, så som etoksykarbonyl; trialkylsilyl, så som trimetyl- og trietyl-silyl; monoestere dannet med dikarboksylsyre, så som succinyl og lignende. Fordi de metabolisk
- 30 spaltbar grupper av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse spaltes *in vivo*, virker forbindelsene som bærer slike grupper, som pro-droger av andre prostaglandinbiosyntese-inhibitorer. Forbindelsene som bærer de metabolisk spaltbare grupper, har den fordel at de kan oppvise forbedret
- 35 biotilgjengelighet, hvilket er et resultat av den forsterkede oppløselighet og/eller absorpsjonshastighet i

forhold til moderforbindelsen i kraft av nærværet av den metabolisk spaltbare gruppe.

Asymmetriske sentre kan foreligge i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Foreliggende oppfinnelse omfatter de forskjellige stereoisomerer og blandinger derav. Individuelle stereoisomerer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles ved syntese fra utgangsmaterialer inneholdende de chirale sentre eller ved fremstilling av blandinger av enantiomere produkter etterfulgt av separasjon som for eksempel ved omdannelse til en blanding av diastereomerer etterfulgt av separasjon ved omkrystallisering eller kromatografiske teknikker eller ved direkte separasjon av de optiske enantiomerer på chirale kromatografiske kolonner. Utgangsforbindelser med spesiell stereokjemi er enten kommersielt tilgjengelig eller fremstilles ved hjelp av metodene som er detaljert beskrevet nedenfor, og oppløses ved hjelp av teknikker som er velkjent innen faget organisk kjemi.

Foretrukne utførelsesformer

Forbindelser som er nyttige ved utførelsen av foreliggende oppfinnelse, innbefatter, men er ikke begrenset til:

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroksy-2-metyl-1-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroksy-3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
 (R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
 (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
 (R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon; og

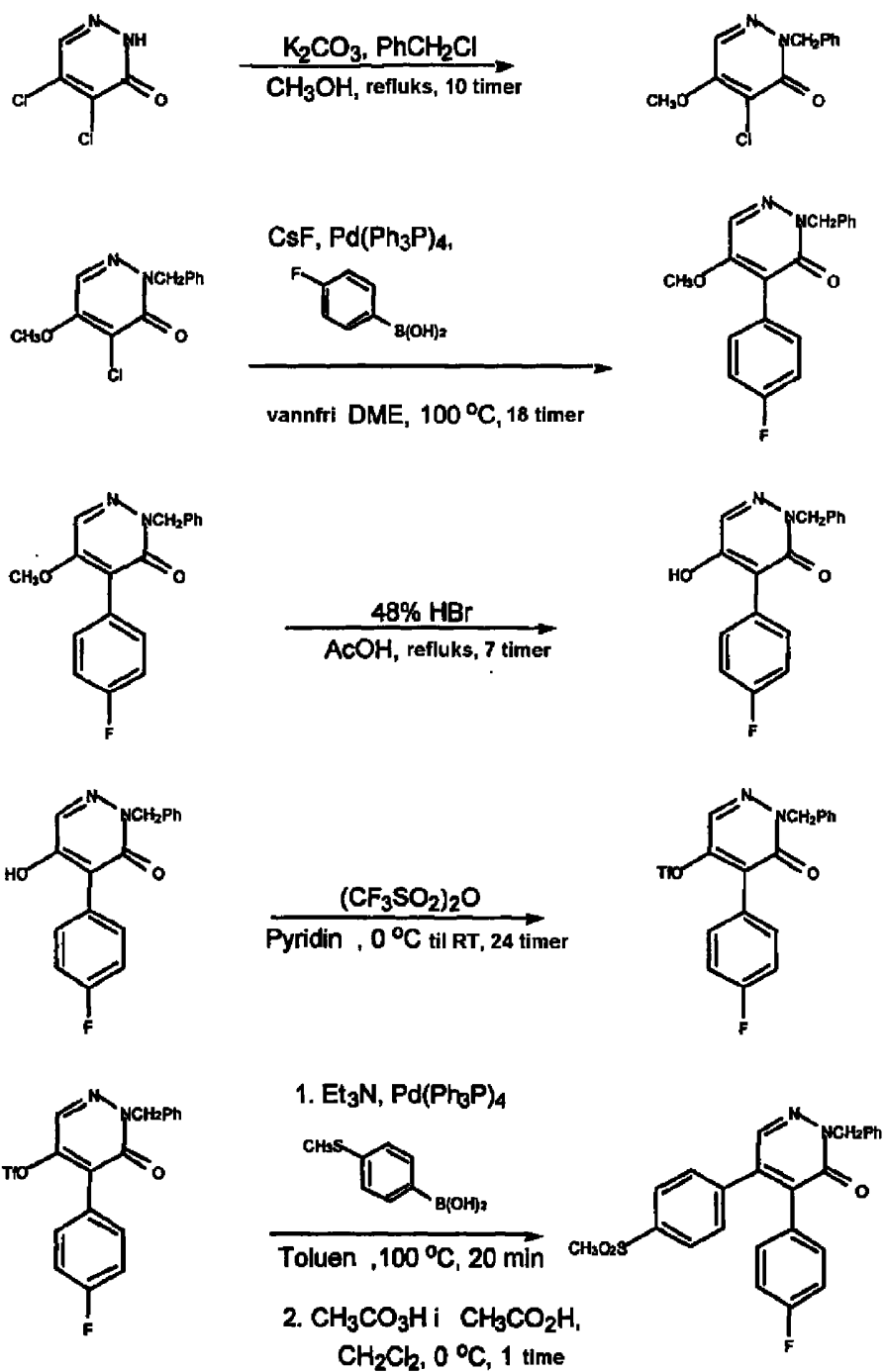
(S)- 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

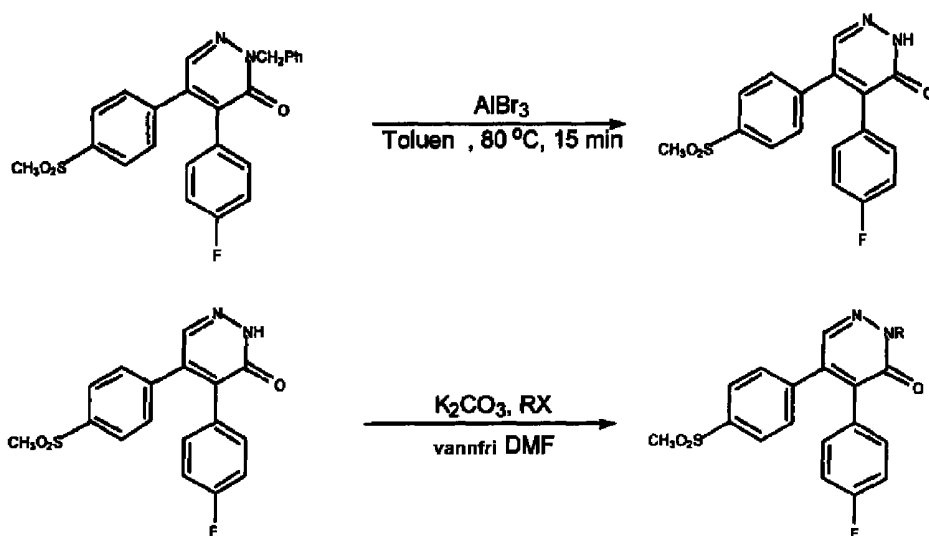
Fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen

5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles via flere forskjellige syntetiske ruter. Representative prosedyrer er angitt i skjemaene 1-3, nedenfor.

En generell rute til forbindelsene ifølge oppfinnelsen som har Formel III, hvor arylgruppen i 5-stillingen på pyrid-
10 azinonringen er substituert med en sulfonylgruppe, er beskrevet i skjema 1 nedenfor. Diklor-3(2H)-pyridazinon omsettes med benzylklorid og kaliumkarbonat i metanol. 2-Benzyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon behandles deretter med en borsyre så som 4-fluorbenzenborsyre (vist) og
15 en palladiumkatalysator. Metoksygruppen ble hydrolysert med 48% hydrobromsyre for å tilveiebringe 5-hydroksypyridazinonforbindelsen. 5-hydroksypyridazinonproduktet ble behandlet med trifluormetylsulfonsyreanhydrid etterfulgt av substitusjon på pyridazinonringen under anvendelse av 4-
20 metyltioerbenzenborsyre. Dette ga metyltioeterforbindelsen som ble omsatt med pereddiksyre i eddiksyre og metylenklorid for å tilveiebringe metylsulfonet. Benzylgruppen fjernes under anvendelse av aluminiumbromid eller en annen passende Lewis-syre. R-gruppen kan adderes via substitusjon
25 under anvendelse av et passende alkyleringsmiddel og en base.

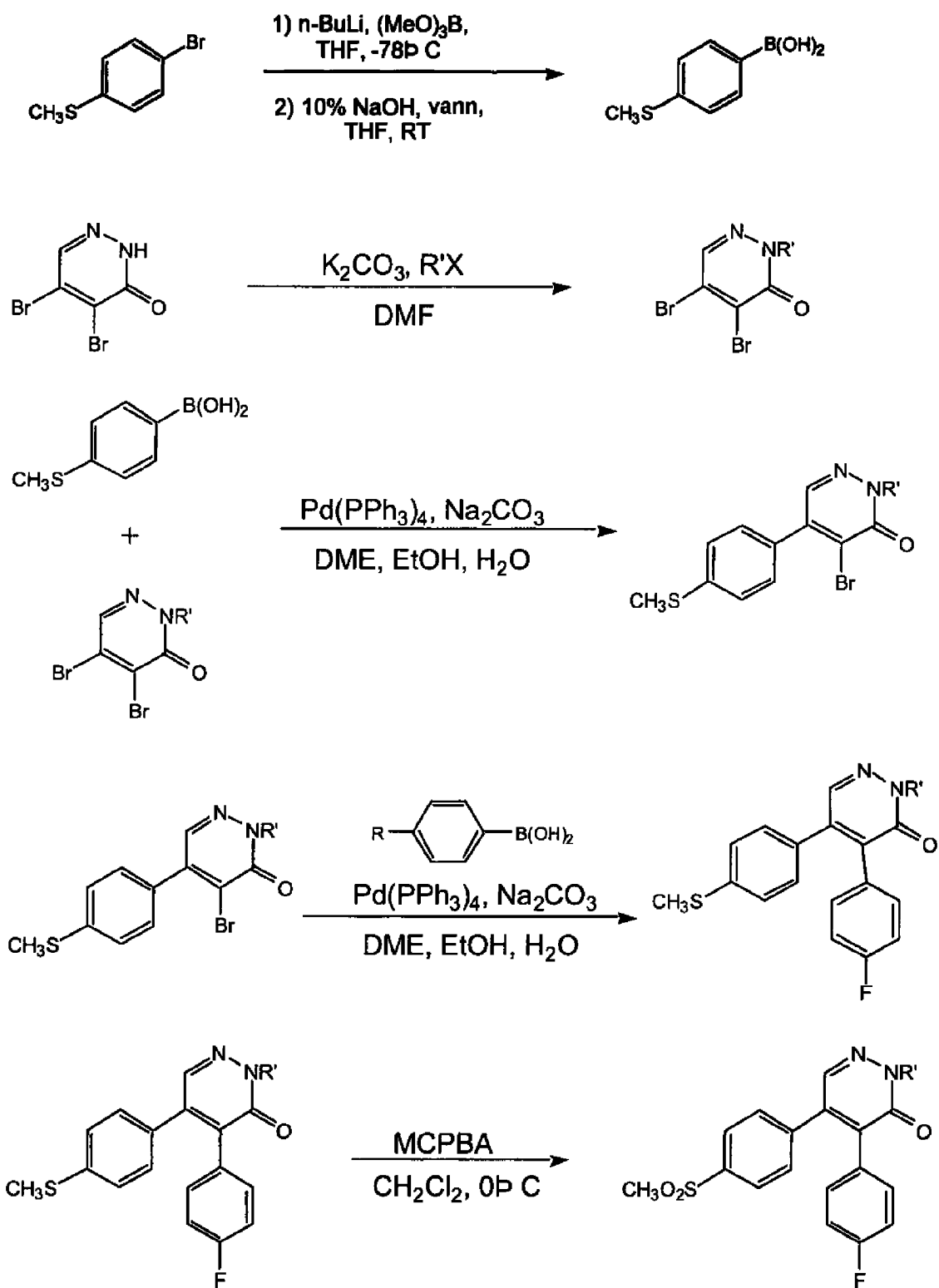
SKJEMA 1





- En annen rute til forbindelsene ifølge oppfinnelsen med Formel III er beskrevet i skjema 2 nedenfor. 4-bromtio-
 anisol eller en annen passende tioeter omsettes med et
 trialkoksyborat, så som trimetoksyborat eller triisopropyl-
 5 borat for å omdanne det til 4-(metyltio)benzenborsyre.
 Borsyren omsettes med 2-benzyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon
 under anvendelse av tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) i
 dimetoksyetan. Produktet kobles deretter med en andre bor-
 syre så som 4-fluorbenzenborsyre (vist) og en palladium-
 10 katalysator for å tilveiebringe tioeteren. Dette ga metyl-
 tioeterforbindelsen som ble omsatt med metaklorperoksy-
 benzosyre (MCPBA) i metylenklorid for å tilveiebringe
 metylsulfonet. Benzylgruppen fjernes under anvendelse av
 aluminiumbromid eller en annen passende Lewis-syre. R-
 15 gruppen kan adderes via substitusjon under anvendelse av et
 passende alkyleringsmiddel og en base.

SKJEMA 2



En tredje rute til forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formel III er beskrevet i skjema 3, nedenfor. (4-tiometyl-fenyl)dimetyltioketenacetal, mono-S-oksid ble fremstilt ved omsetning av 4-tiometylbenzaldehyd (Y er CH₃S) med metyl-

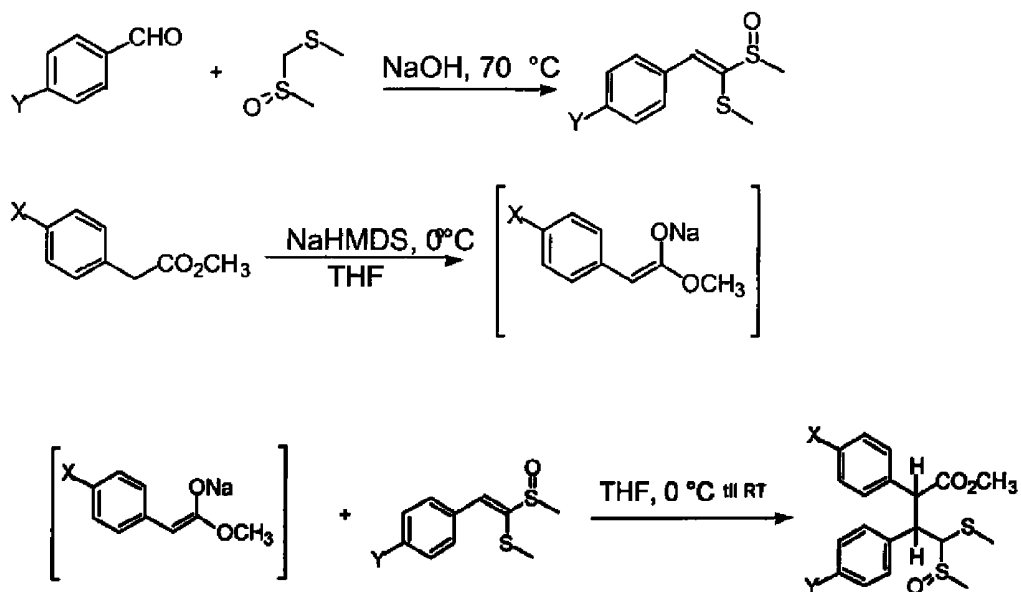
5 (metylsulfinylmetyl)sulfid og natriumhydroksid. Tioketen-acetal og metyl 4-fluorfenylacetat eller en passende ester (X er fluor) ble behandlet med en sterk base så som natriumheksametyldisilazid i THF for å tilveiebringe bu-

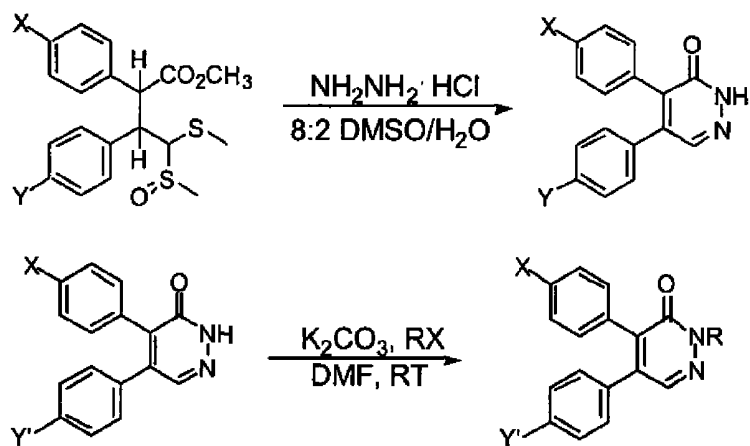
10 tyrateteren. Ditioacetalketenet ble direkte cyclisert til det usubstituerte pyridazinon under anvendelse av hydrazin og et salt. Pyridazinonet ble oksidert med peroksyeddiksyre for å tilveiebringe sulfonylpyridazinonet. I en alternativ rute, skjema 3-A, ble tioacetalketenet behandlet med per-

15 klorsyre for å tilveiebringe et ester-aldehyd som en blanding av diastereomerer. Oksidasjonsproduktene ble be-handlet med hydrazin og deretter oksidert med peroksyeddiksyre for å oppnå sulfonyldihydropyridazinonet. Dihydropyri-dazinonet kan dehydrogeneres for å danne pyridazinonet ved

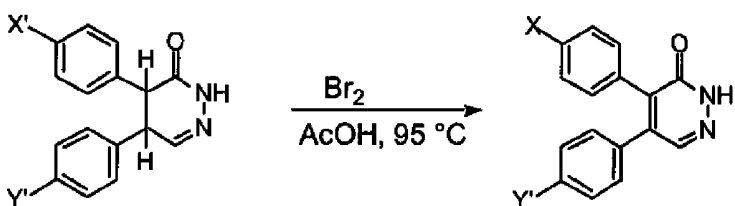
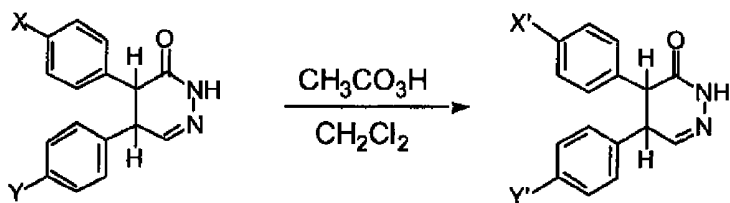
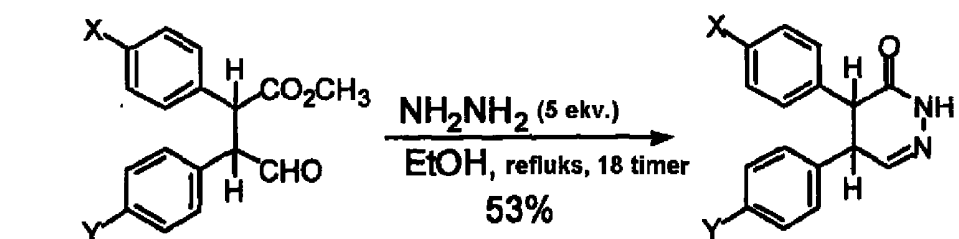
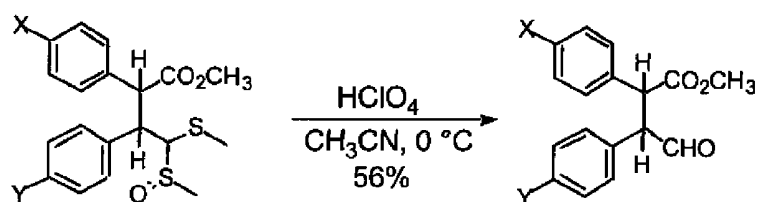
20 behandling med reagenser så som brom i eddiksyre. R-gruppen kan adderes via substitusjon under anvendelse av et pas-sende alkyleringsmiddel og en base.

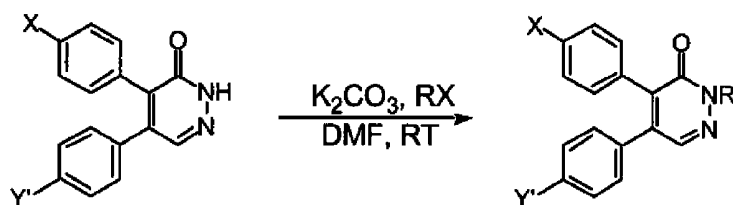
SKJEMA 3





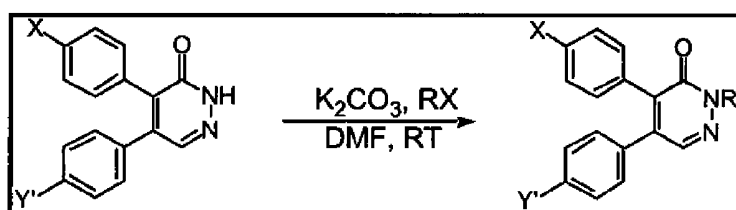
SKJEMA 3A



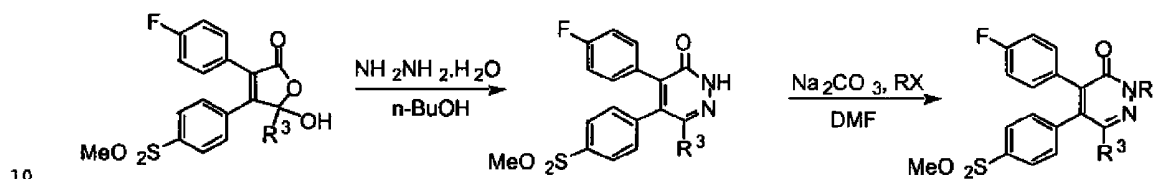


Fremstillingen av 5-hydroksy-2(5H)-furanonene kan utføres ved å anvende metodologiene publisert i mange forskjellige kilder, inklusive: J. Med. Chem., 1987, 30, 239-249 og WO 96/36623, herved inkorporert i sin helhet ifølge referanse
 5 og er vist i skjema 4.

SKJEMA 4



Metode IV:

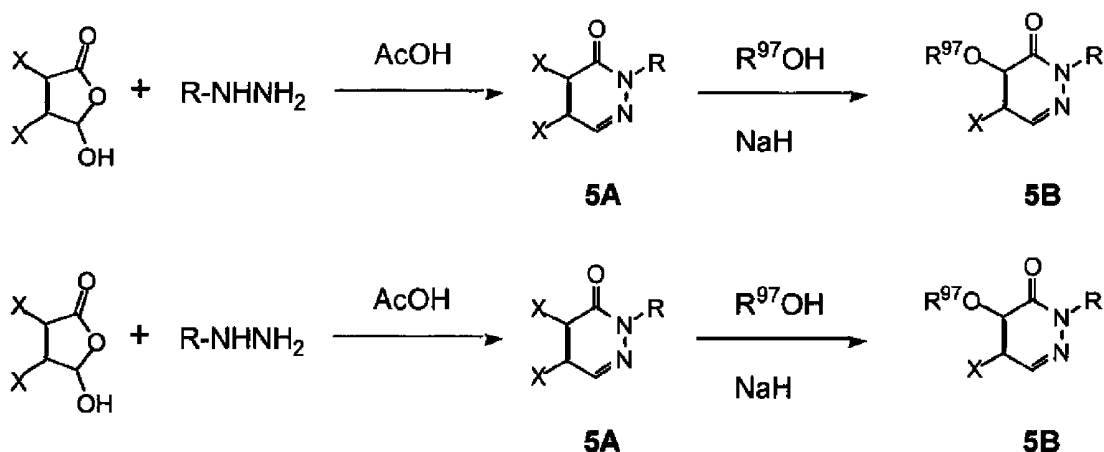


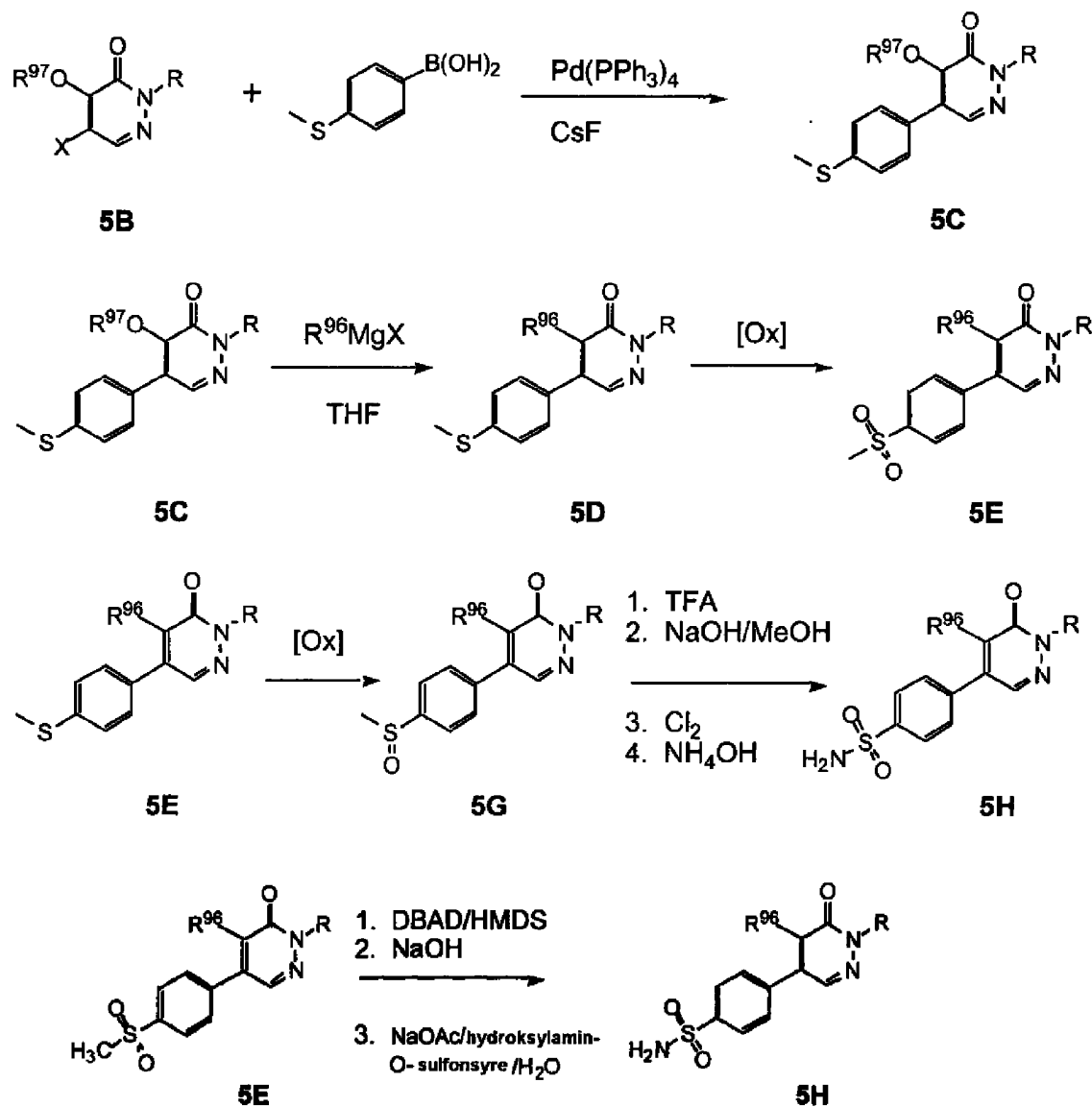
10

En generell rute til forbindelsene ifølge oppfinnelsen med Formel III, hvor arylgruppen i 5-stillingen på pyridazinon- ringen er substituert med en sulfonylgruppering, er beskrevet i skjema 5, nedenfor. En mukohalogensyre, så som for eksempel mukobrom- eller mukoklorsyre, omsettes med et hydrazin med den ønskede R-gruppe for å tilveiebringe di- halogenpyridazinonforbindelsen, 5A. Behandling av di- halogenforbindelsen med en alkohol i nærvær av en base, så
 15 som for eksempel natrium- eller kaliumhydrid, vil tilveiebringe et alkoksid, 5B. (Hvis alkoksygruppen skal fjernes
 20

ved et senere tidspunkt, da er metanol den foretrukne alkohol.) Omsetning av alkoksy-halogen med en metyltiofenylborsyre vil tilveiebringe alkoksy-pyridazinonet 5C. Alkoksygruppen kan omdannes til en hydrokarbylgruppe ved behandling med et Grignard-reagens for å tilveiebringe tioeteren 5D. Tioeteren kan oksideres med et oksidasjonsmiddel, så som for eksempel pereddiksyre, meta-klorperoksybenzoesyre og lignende, for å danne sulfinylforbindelsen 5G eller metylsulfonforbindelsen 5E. Omleiring og hydrolyse av sulfinylforbindelsen, 5G, tilveiebringer tiofenolen. Tiofenolen oksideres deretter, aktiveres og amineres for å omdanne det til amino-sulfonylforbindelsen 5H. Alternativt kan metylsulfonylforbindelsen, 5E, omdannes til aminosulfonylforbindelsen 5H ved behandling av metylsulfonylforbindelsen med et diazodikarboksyilat, så som for eksempel DBAD, DIAD, DEAD og lignende, og et disilazananion, så som for eksempel litium-HMDS og lignende, etterfulgt av behandling med natriumacetat og hydroksylamin-O-sulfonsyre i vann tilveiebringer aminosulfonylforbindelsen, 5H.

20

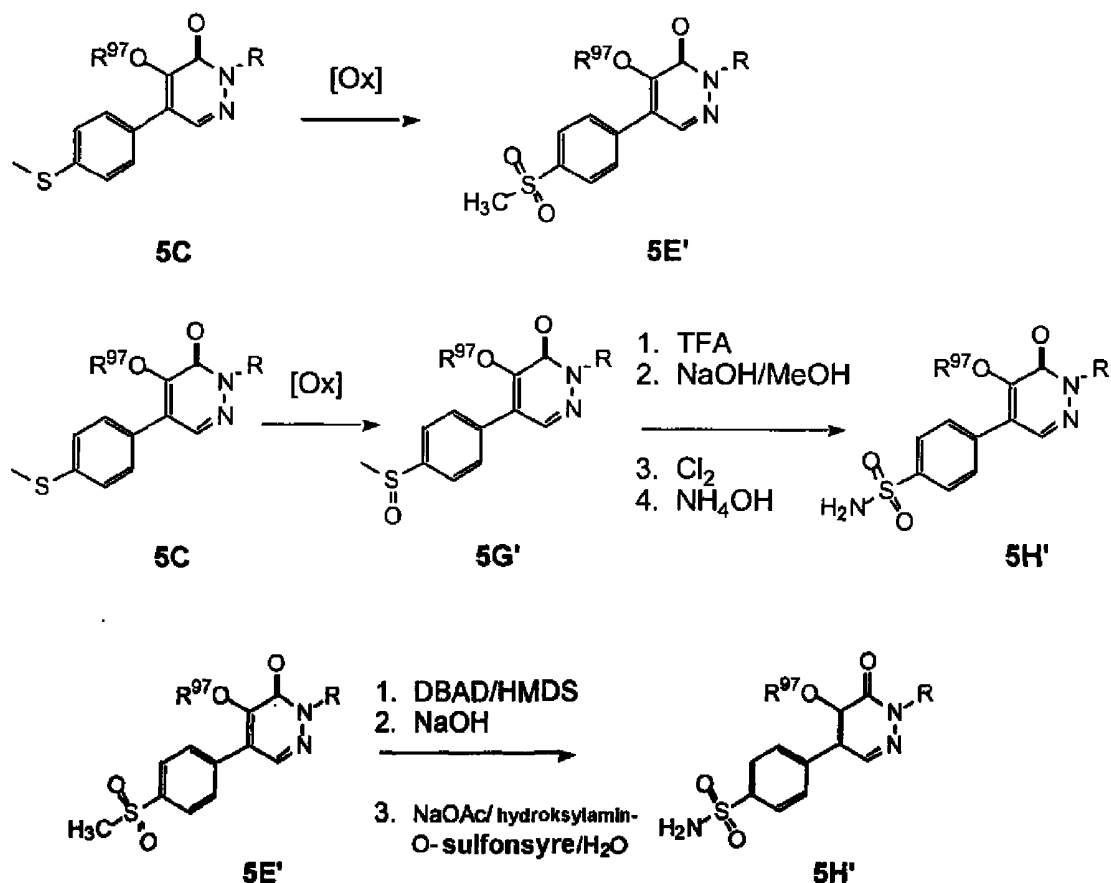
SKJEMA 5



Alternativt kan alkoksy-pyridazinonet 5C oksideres, som
 5 vist i skjema 5A. Det første trinn er å anvende et oksida-
 sjonsmiddel, så som for eksempel pereddiksyre, meta-klor-
 peroksybenzoesyre og lignende, for å danne sulfinylforbin-
 delsen 5G' eller metylsulfonforbindelsen 5E'. Omleiring og
 hydrolyse av sulfinylforbindelsen tilveiebringer tiofe-
 10 nolen. Tiofenolen oksideres deretter, aktiveres og amineres
 for å omdanne det til amino-sulfonylforbindelsen 5H'. Til-
 slutt kan metylsulfonylforbindelsen omdannes til amino-
 sulfonylforbindelsen 5H' ved behandling av metylsulfonyl-

forbindelsen 5E' med et diazodikarboksyilat, så som for eksempel DBAD, DIAD, DEAD og lignende, og et disilazan-anion, så som for eksempel litium-HMDS og lignende, etterfulgt av behandling med natriumacetat og hydroksylamin-O-sulfonsyre i vann, tilveiebringer aminosulfonylforbindelsen, 5H'.

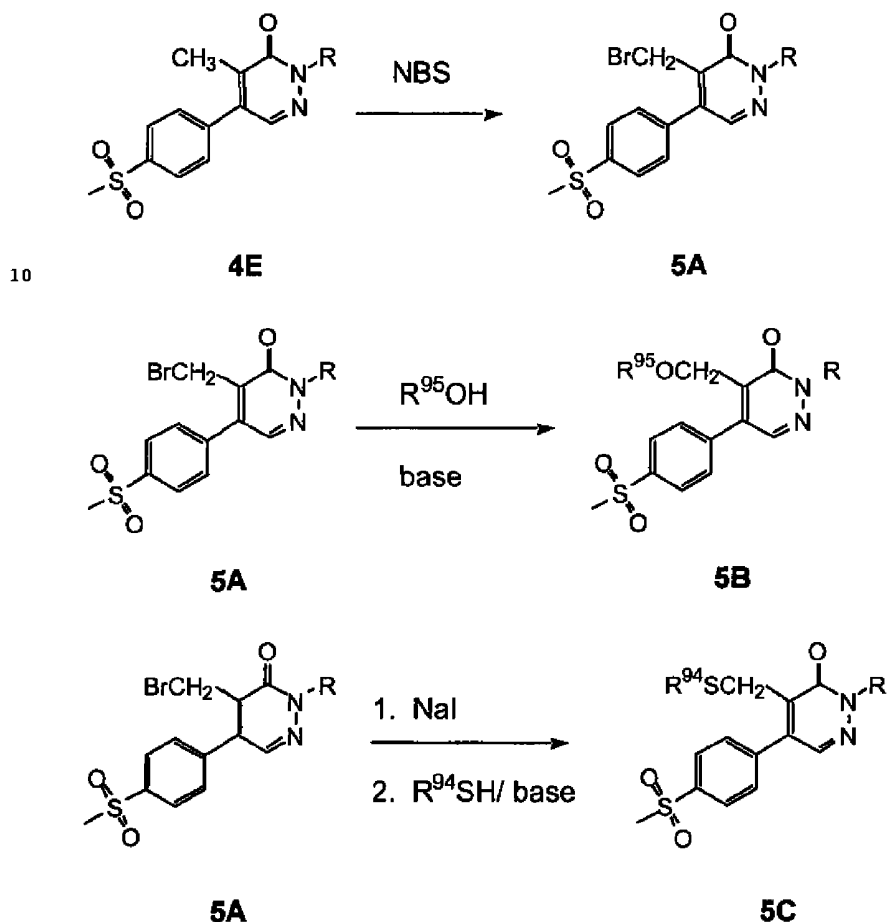
SKJEMA 5A

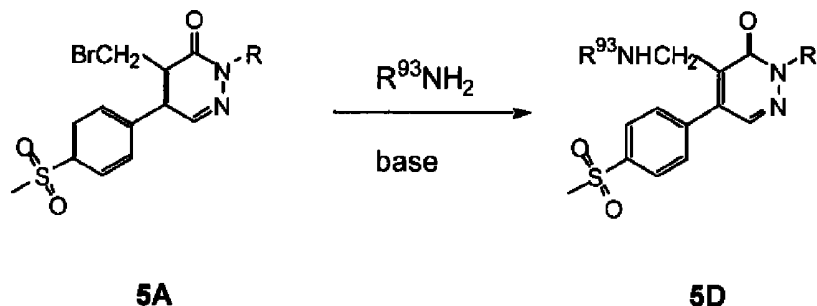


10 Fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen med Formel III, hvor gruppen i 4-stillingen på pyridazinonringen er en substituert alkyl- eller alkenylgruppe er beskrevet i skjema 6A, nedenfor. Tioeteren 5E, hvor R^{96} er alkyl, f.eks. metyl som vist, halogeneres med et halogeneringsreagens, så
 15 som for eksempel NBS og peroksid, for å tilveiebringe bromforbindelsen 6A. Bromforbindelsen kan omsettes med en alko-

hol og en svak base, så som r.eks. natrium- eller kalium-
 karbonat for å tilveiebringe 4-alkyl-eteren, 6B. Bromfor-
 bindelsen kan omsettes med en tioforbindelse i nærvær av en
 base, så som for eksempel sølvkarbonat, for å tilveiebringe
 5 4-alkyl-tioeteren, 6C. Bromforbindelsen kan omsettes med et
 amin og en svak base, så som for eksempel natrium- eller
 kaliumkarbonat for å tilveiebringe 4-alkyl amino-alkylfor-
 bindelsen 6D.

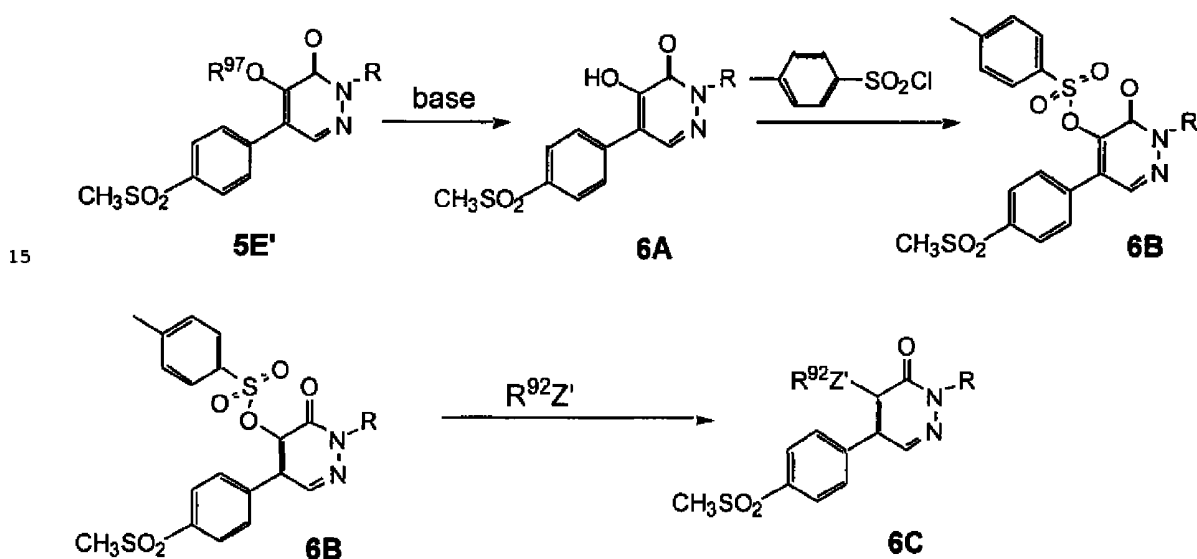
SKJEMA 6





En generell rute til forbindelsene ifølge oppfinnelsen med Formel III, hvor gruppen i 4-stillingen på pyridazinon-
 ringen lett kan substitueres, er illustrert i skjema 6,
 5 ovenfor. Syntesen begynner med alkoksidet, 5E', hvor R⁹⁷ er
 metyl. Metoksyforbindelsen behandles med en base, så som
 for eksempel natrium- eller kaliumhydroksid, for å tilveie-
 bringe 4-hydroksy-pyridazinonet, 6A. Alkoholen behandles
 med p-toluensulfonylchlorid for å tilveiebringe tosyloksy-
 10 forbindelsen, 6B. Tosyloksyforbindelsen kan lett substi-
 tueres med en forbindelse R⁹²Z' som kan undergå en S_N2-
 reaksjon. Eksempler på disse forbindelser er forbindelser
 så som alkoholer, tioler, aminer eller hydrokarbylanioner.

SKJEMA 6A



Anvendt gjennom hele denne beskrivelse og de medfølgende krav er følgende forkortelser blitt brukt:

ACD for syrecitratdekstrose, CAP for karragenan-indusert
luftpute prostaglandin, CIP for karragenanisk pleural in-
5 flammasjonsmodell for rotter, COX-2 for cyklooksygenase-2,
CPE for karrageenan-indusert poteødem i roter, DBAD for di-
t-butylazodikarboksylat, DEAD for dietylazodikarboksylat,
DIAD for disopropylazodikarboksylat, DMAP for 4-(dimetyl-
amino)pyridin, DME for 1,2-dimetoksyetan, DMF for N,N-dime-
10 tylformamid, DMSO for dimetylsulfoksid, DMSO for dimetyl-
sulfoksid, EDTA for etylendiamintetraeddiksyre, EIA for
enzymimmunoassay, FAB for hurtig atombombardment, GI for
gastrointestinal, HMDS, litium- eller Li-HMDS for litium-
1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazid, HWPX for human helblod-
15 plate-cyklooksygenase-1, MCPBA for meta-klorperoksybenzo-
syre, NSAID-medikamenter for ikke-steroide anti-inflamma-
toriske medikamenter, PEG 400 for polyetylenglykol, PGE₂
for prostaglandin E₂, PGHS for prostaglandinendoperoksid H-
syntase, RHUCX1 for rekombinant human cyklooksygenase-1,
20 RHUCX2 for rekombinant human cyklooksygenase-2, r-hu Cox1
for rekombinant human Cox-1, TEA for trietylamin, TFA for
trifluoreddiksyre og THF for tetrahydrofuran og WISH for
human amnionisk helcellecyclooksygenase-2. Følgende
eksempler illustrerer fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen,
25 uten begrensning.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter,
men er ikke ment å være begrenset til, følgende eksempler:

Eksempel 1

4-(Metyltio)benzenborsyre

30 En omrørt løsning av 4-bromtioanisol (5,0 g, 0,0246 mol) i
vannfritt tetrahydrofuran (THF) ble avkjølt til -78 °C
under en nitrogenatmosfære. En 2,5 M løsning av n-butyl-
litium (12 ml, 0,030 mol) i heksaner ble tilsatt dråpevis

til den avkjølte løsning. Da tilsetningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen omrørt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i ca. 45 minutter. Trimetylborat (8,5 ml, 0,0748) ble tilført med en sprøyte. Reaksjonsblandingen fikk deretter anta romstemperatur over natten. Den romstempererte løsning ble behandlet suksessivt med 10% vandig natriumhydroksidløsning (50 ml) og vann (33,5 ml) og omrørt ved romstemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble senket til ca. $\text{pH} = 4-5$ under anvendelse av 10% vandig sitronsyre, og THF ble fjernet under redusert trykk. Det vandige residuum ble mettet med natriumklorid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt ble tørket over MgSO_4 og filtrert. Filtratet konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe et hvitt fast stoff som ble vasket med heksaner for å tilveiebringe produktet som et hvitt fast stoff (utbytte: 1,5 g; 36%). Smp. $170\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,47 (s, 3H), 7,20 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7,71 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7,96 (br s, 2H).

Eksempel 2

2-Benzyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon

Benzylbromid (0,59 ml, 0,005 mol) ble tilsatt til en omrørt løsning av 4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon (1,27 g, 0,005 mol) og kaliumkarbonat (0,76 g, 0,0055 mol) i 20 ml vannfritt dimetylformamid (DMF). Løsningen ble omrørt over natten ved romstemperatur og fordelt mellom vandig sitronsyre og etylacetat. Det vandige lag ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket over MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe et beige fast stoff, som ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 9:1 heksaner/etylacetat). Produktet ble erholdt som et hvitt fast stoff (utbytte: 1,32 g, 76,7%). Smp. $95-96\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5,31 (s, 2H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,79 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 345 $(\text{M}+\text{H})^+$. IR (KBr) 1645 cm^{-1} .

Eksempel 32-Benzyl-4-brom-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av borsyren (0,318 g, 0,001889 mol) fremstilt ifølge metoden i Eksempel 1, dibrompyridazinonet (0,975 g, 0,002834 mol) fremstilt ifølge metoden i Eksempel 2 og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,16 g, 0,0142 mol), i dimetoksyetan (30 ml) ble fremstilt. En 2 M vandig løsning av natriumkarbonat (2,83 ml, 0,005668 mol) ble tilsatt til dimetoksyetanløsningen, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp. Etter 16 timer indikerte en kromatografisk (TLC) test (9:1 heksaner/etylacetat) at begge utgangsmaterialer fremdeles var nærværende, og en ny alikvot av palladiumkatalysatoren ble tilsatt. Reaksjonsblandingens ble omrørt under tilbakeløp i ytterligere 5 timer, fikk avkjøles til romtemperatur og stå over helgen. De flyktige materialer ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat. Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en olje som ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 95:5 heksaner/etylacetat). Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble slått sammen og konsentrert under redusert trykk. Dette material ble kromatografert på nytt (95:5 heksaner/etylacetat) for å tilveiebringe 0,200 g av et beige fast stoff. Det faste stoff ble krystallisert fra eter/heksaner for å tilveiebringe hvite krystaller (utbytte: 110 mg, 15%) Smp. 115-118 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,53 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,30-7,42 (m, 7 H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,65 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 387 (M+H)⁺.

Eksempel 42-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av produktet fremstilt i Eksempel 3, (0,100 g,
5 0,000258 mol), 4-fluorbenzenborsyre (0,072 g, 0,000516
mol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,015 g,
0,000013 mol) og en 2 M vandig løsning av natriumkarbonat
(0,64 ml, 0,001291 mol) i 30 ml dimetoksyetan (DME) ble
omrørt under tilbakeløp i 16 timer. En ny alikvot av pal-
10 ladiumkatalysatoren ble tilsatt med en ytterligere ekvi-
valent av borsyreen. Reaksjonen ble holdt under tilbakeløp
i 24 timer. De flyktige materialer ble fjernet under redu-
sert trykk, og residuet ble fordelt mellom vann og etylace-
tat. Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat. De
15 kombinerte organiske lag ble vasket med saltvann, tørket
over MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble adsorbert på sili-
kagel. Silikagelen/produktet ble anbragt på toppen av en
kolonne av silikagel, og produktet ble eluert med 93:7
heksaner/etylacetat. Fraksjoner inneholdende produktet ble
20 slått sammen og konsentrert under redusert trykk. Residuet
ble renset videre ved en andre kolonnekromatografi (silika-
gel, 95:5 heksaner/etylacetat). Fraksjoner inneholdende
produktet ble konsentrert under redusert trykk for å til-
veiebringe en viskøs olje (utbytte: 0,028 g, 27%). ^1H NMR
25 (300 MHz, CDCl_3) δ 2,46 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 6,95 (t, J =
9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9 Hz, 2H),
7,16-7,23 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 2H),
7,86 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 403 (M+H) $^+$.

Eksempel 5

30 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av meta-klorperoksybenzosyre (MPCBA) (0,039 g,
0,00013 mol) i diklormetan (5 ml) ble tilsatt dråpevis til

en omrørt løsning av sulfidet (0,027 g, 0,000067 mol), fremstilt ifølge metoden i Eksempel 4, i avkjølt (0 °C) diklormetan (10 ml). Etter 5 minutter indikerte TLC (1:1 heksaner/etylacetat) at utgangssulfidet var blitt forbrukt.

5 Reaksjonen ble undertrykket med vandig natriumsulfitt. Det organiske lag ble vasket to ganger med vandig natriumhydroksid og en gang med saltvann. Diklormetanløsningen ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 7:3 heksaner/etylacetat) for å til-

10 veiebringe det ønskede sulfonprodukt. Ytterligere eluering med 100% etylacetat fjernet sulfoksidet fra kolonnen. Sulfoksidproduktet ble på nytt utsatt for MCPBA-oksidanten (0,04 g, 1 time, 0 °C) og opparbeidet som beskrevet oven-

15 for. Det erholdte residuum ble kombinert med sulfonet fra den første kolonnen, og blandingen ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 7:3 heksaner/etylacetat). Fraksjoner inneholdende produkt ble slått sammen og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble krystallisert fra eter/-

20 heksaner for å tilveiebringe produktet som hvite krystaller (utbytte: 13 mg, 44,6%). Smp. 101-103 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9 Hz,

25 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺. MS (FAB, høy res.) beregnet: m/z 435,1179 (M+H)⁺, funnet: m/z 435,1184 (M+H)⁺.

Eksempel 6

2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon

Til en blanding av 2-benzyl-5-metoksy-4-brom-3(2H)-pyridazinon, fremstilt ifølge metoden i S. Cho et al. beskrevet i J. Het. Chem., 1996,33, 1579-1582, (2,94 g; 10 mmol), ble

30 4-fluorbenzenborsyre (1,54 g; 11 mmol) og CsF (3,04 g; 22 mmol) i 25 ml vannfritt DME, under N₂, tilsatt Pd(Ph₃P)₄ (347 mg 0,3 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen opp-

35 varmet under tilbakeløp ved 100 °C, i 18 timer. Blanding

ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Acetatlaget ble vasket med saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert *in vacuo*. Det faste residuum ble suspendert i etyleter-heksaner og filtrert for å
 5 tilveiebringe et fast produkt (utbytte: 3,1 g; ca. 100%; > 95% renhet). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,90 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,09 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,91 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 328 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10

Eksempel 7

2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-hydroksy-3(2H)-pyridazinon

En blanding av produktet fremstilt ifølge metoden i Eksempel 6 (1,24 g; 4 mmol) i 20 ml eddiksyre ble behandlet med vandig 48% HBr (25 ml). Blandingen ble oppvarmet under
 15 tilbakeløp i ca. 5 til ca. 8 timer (TLC-analyse). Blandingen ble konsentrert *in vacuo*. Produktet ble oppløst i etylacetat, vasket med 10% bikarbonat, saltvann og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble behandlet med dietyleter-heksaner (2:1) og det faste stoff ble filtrert for å til-
 20 veiebringe et nesten rent produkt (utbytte: 1,16 g; 98%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,24 (2H), 7,21 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,55 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 11,31 (bred s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 314 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Eksempel 8

2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(trifluormetylsulfonyloksy)-3(2H)-pyridazinon

En løsning av produktet fremstilt ifølge metoden i Eksempel 7, (89 mg, 0,3 mmol) i 2,5 ml vannfritt pyridin ble fremstilt under en N_2 -atmosfære og holdt ved 0 °C. Trifluormetylsulfonsyreanhydrid (Tf_2O ; 0,06 ml; 0,32 mmol) ble til-
 30 satt til løsningen dråpevis. Den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 5 minutter og ved romtemperatur i 16

timer. (Pyridinet og TiF_2O bør være rene for å oppnå gode resultater. Av og til er en ytterligere mengde av TiF_2O nødvendig for å tvinge reaksjonen til fullstendighet.) Blandingen ble deretter helt i en kald løsning av sitronsyre og ekstrahert med etylacetat for å erholde et nesten rent produkt (utbytte: 127 mg, ca. 99%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,34 (s, 2H), 7,35 (m, 7H), 7,60 (m, 2H), 8,48 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 446 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Eksempel 9

10 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av produktet fremstilt ifølge metoden i Eksempel 8 (154 mg, 0,36 mmol), 4-(metyltio)benzenborsyre (67 mg, 0,4 mmol), Et_3N (0,11 mmol; 0,8 mmol) og $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (30 mg, 0,025 mmol) i 15 ml toluen ble oppvarmet under tilbake-
 15 løp, ca. 100 °C i ca. 45 minutter. Blandingen ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi (heksaner-etylacetat 3:1) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 98 mg, 68%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,47 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,98 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,86 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 420 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Eksempel 10

25 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en løsning av produktet fremstilt ifølge metoden i Eksempel 9 (140 mg, 0,348 mmol), i 10 ml CH_2Cl_2 , ved 0 °C ble tilsatt pereddiksyre (CH_3COOOH ; 0,5 ml; 30%). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 90 minutter. Diklormetanet ble
 30 deretter fjernet *in vacuo*. Residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med 10% NaHCO_3 og saltvann. Etylacetatet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert

(silikagel, CH₂Cl₂-dietyleter 19:1) for å tilveiebringe
tittelforbindelsen (utbytte: 130 mg, 86%). ¹H NMR (300 MHz,
CDCl₃) δ 3,04 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,16 (m,
2H), 7,33 (m, 5H), 7,55 (m, 2H), 7,86 (m, 3H). MS (DCI-NH₃)
5 m/z 434 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 11

4-(4-Fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyri- dazinon

En blanding av produktet fremstilt ifølge metoden i Eksem-
10 pel 10 (37 mg, 0,085 mmol) og AlBr₃ (70 mg, 0,26 mmol) i 10
ml toluen ble oppvarmet under tilbakesløp, ca. 80 °C i ca.
15 minutter og avkjølt til 0 °C. Den avkjølte blanding ble
behandlet med 1N HCl og ekstrahert med etylacetat. Acetat-
laget ble vasket med vann, saltvann og konsentrert *in*
15 *vacuo*. Rensing av residuet på silikagelkolonne (etylacetat
som eluent) ga tittelforbindelsen (utbytte: 22 mg, 76%). ¹H
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 7,00 (t, J = 9 Hz, 2H),
7,20 (m, 2H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,91
(d, J = 9 Hz, 2H), 10,94 (bred s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 345
20 (M+H)⁺, 362 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 12

2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)- pyridazinon

12A. 2-Fenyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon

25 2-Fenyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinonforbindelsen ble
fremstilt i henhold til metoden beskrevet av S. Cho et al.
beskrevet i J. Het. Chem., 1996, 33, 1579-1582, , utgående
fra N-fenyl-diklorpyridazinon. En blanding av 2-fenyl-4,5-
diklor-3(2H)-pyridazinon (1 g, 4,1 mmol) og finpulverisert,
30 vannfritt K₂CO₃ (580 mg, 4,2 mmol) i 50 ml metanol ble opp-
varmet under tilbakesløp i 5 timer og konsentrert *in vacuo*.

Residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat. Acetatlaget ble vasket med vann og saltvann for å tilveiebringe 2-fenyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 920 mg, 95%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,15 (s, 3H), 7,50 (m, 5H), 8,43 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 254 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

12B. 2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon

2-Fenyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinonproduktet ble koblet med 4-fluorfenylborsyre i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6 for å tilveiebringe 2-fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 1,1 g; 96%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (s, 3H), 7,10 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,60 (m, 4H), 8,06 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

12C. 2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-hydroksy-3(2H)-pyridazinon

2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-metoksy-3(2H)-pyridazinonproduktet ble behandlet med 48% HBr i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7 for å tilveiebringe 2-fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-hydroksy-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 957 mg, 92%). MS (DCI- NH_3) m/z 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 300 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

12D. 2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-trifluormetansulfonyloksy-3(2H)-pyridazinon

2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-hydroksy-3(2H)-pyridazinonproduktet ble sulfonylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 8 for å tilveiebringe 2-fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-trifluormetansulfonyloksy-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 1,35 g; 96%) MS (DCI- NH_3) m/z 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 432 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

12E. 2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-trifluormetansulfonyloksy-3(2H)-pyridazinon ble koblet med 4-(metyltio)fenylborsyre som i
 5 Eksempel 9 for å tilveiebringe 2-fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 915 mg, 92%) som umiddelbart ble oksidert med pereddiksyre som i Eksempel 9 for å tilveiebringe tittelforbindelsen etter kolonnekromatografi (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) og
 10 krystallisering fra dietyleter-heksaner (utbytte: 288 mg, 69%). Smp. 219-220 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), 7,15 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,64 (m, 2H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 421 (M+H)⁺, 438 (M+NH₄)⁺.

15 Eksempel 13

4-Fluorfenyleddiksyre, metylester

En katalytisk mengde (0,5 ml) av konsentrert svovelsyre ble tilsatt til en løsning av 4-fluorfenyleddiksyre (30,8 g, 0,20 mol) i 500 ml metanol. Løsningen ble omrørt under
 20 tilbakeløp i 4 timer. De flyktige materialer ble fjernet under redusert trykk for å tilveiebringe en farveløs olje som ble oppløst i eter/etylacetat og vasket med 2 N vandig Na₂CO₃, saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en
 25 olje som ble tørket over natten under høyvakuum (utbytte: 33,6 g; 95%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,59 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,01 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 186 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 14[4-(Metyltio)fenyl]dimetyltioketen-acetal, mono-S-oksid

En blanding av metyl(metylsulfinylmetyl)sulfid (50 g, 0,40 mol) og finpulverisert natriumhydroksid (3,12 g, 0,078 mol) ble omrørt ved 70 °C i 4 timer. 4-(Metyltio)benzaldehyd (27,4 ml, 0,195 mol) ble deretter tilsatt i en porsjon, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 70 °C i ytterligere 4 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom 10% vandig sitronsyre og diklormetan. Det organiske lag ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en brun olje. Oljen ble rensert ved kolonnekromatografi (7:3 heksaner/etylacetat) for å tilveiebringe et fast stoff.. Det faste stoff ble krystallisert fra eter/heksaner (utbytte: 24,7 g; 72%). Smp. 52-53 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 259 (M+H)⁺ og m/z 276 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 15

20 2-(4-Fluorfenyl)-3-[4-(metyltio)fenyl]-4-metyltio-4-metyl-sulfinyl-n-smørsyre, metylester

En løsning av esterproduktet, fremstilt ifølge metoden i Eksempel 13, (16,24 g, 0,0966 mol) i 50 ml THF ble tilsatt dråpevis til en omrørt løsning av 1,0 M natriumheksametyl-disilazid i THF (96,6 ml, 0,0966 mol), holdt ved 0 °C, under en atmosfære av tørt nitrogen. Etter 30 minutter ble en løsning av ketentioacetalet, fremstilt ifølge metoden i Eksempel 14 (20,8 g, 0,0805 mol), i 50 ml THF, tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen holdt ved 0 °C. Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen surgjort med 10% vandig sitronsyre. Det vandige lag ble vasket to ganger med etylacetat. De organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert.

Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en brun olje som ble renset ved kolonnekromatografi (85:15 til 1:1 diklormetan/etylacetat-gradient). Flere produkter med forskjellige R_f -verdier og NMR-spektre ble isolert. Disse forbindelser hadde identiske massespektre. Blandingen av forbindelser ble tatt med til de påfølgende reaksjoner (utbytte: 22,4 g; 65%). MS (DCI-NH₃) m/z 444 ($M+NH_4$)⁺.

Eksempel 16

10 2-(4-Fluorfenyl)-3-[4-(metyltio)fenyl]-3-formyl-n-propansyre, metylester

Blandingen av forbindelser, fremstilt i henhold til Eksempel 17, (9,0 g, 0,021 mol) ble oppløst i acetonitril (80 ml) og avkjølt til 0 °C. Perklorsyre (60%; 1,06 g, 0,006 mol) ble tilsatt til den omrørte oppløsning. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 8 timer, og reaksjonen ble undertrykket med 2 N vandig Na₂CO₃. Acetonitrilet ble fjernet under redusert trykk, og den resulterende vandige løsning ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske løsning ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk hvilket ga en gul olje som ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 7:3 heksan/etylacetat). Fraksjoner inneholdende de høyeste R_f -diastereomerer fra produktblandingen ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble krystallisert fra metanol for å tilveiebringe tittelens aldehydesterforbindelse som hvite krystaller (utbytte: 0,27 g, 4,0%). Smp. = 112-113 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,49 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 7,03 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 333 ($M+H$)⁺ og m/z 350 ($M+NH_4$)⁺. Fraksjoner inneholdende lavere R_f -forbindelser fra produktblandingen ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble identifisert som hydratet av aldehydesteren (utbytte: 2,6 g, 35,2%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,44 & 2,46 (2 s, 3H),

3,56 & 3,48 (2 s, 3H), 3,55 & 3,76 (2 dd, $J = 6$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 3,98 & 4,26 (2 d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,41 & 5,47 (2 d, $J = 6$ Hz, 1H), 6,96 & 7,00 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,11-7,26 (m, 6H). MS (DCI-NH₃) m/z 333 (M+H)⁺ og m/z 350 (M+NH₄)⁺.

- 5 Den laveste R_f-orbindelse ble identifisert som hydroksylaktonet som dannes når en hydroksygruppe fra hydratet erstattes metoksygruppen fra esteren (utbytte: 1,1 g, 16,4%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 3,54-3,71 (m, 1H), 3,98-4,21 (m, 1H), 4,61 (bred s, 1H), 5,85-6,01 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,12-7,27 (m, 6H). MS (DCI-NH₃) m/z 336 (M+NH₄)⁺.
- 10

Eksempel 17

4-(4-Fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

- 15 Aldehyd-esteren, hydratet og hydroksylaktonet fremstilt i Eksempel 16 (0,10 g, 3 mmol), ble oppløst i 100 ml etanol. Denne løsning ble behandlet med hydrazin-monohydrat (0,15 ml, 30 mmol), og den resulterende løsning ble omrørt under tilbakeløp i et Soxhelet-apparat inneholdende molekylsikt.
- 20 Etter 18 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt, og de flyktige materialer ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og vandig HCl. Det vandige lag ble vasket to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket to ganger med
- 25 saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi (4:1 heksaner/etylacetat) for å erholde tittelforbindelsen (utbytte: 50 mg, 53%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,46 (s, 3H), 3,75 (d, $J = 12$ Hz, 1H),
- 30 3,87 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6,93-7,08 (m, 6H), 7,16 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,71 (s(bred), 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 315 (M+H)⁺ og m/z 332 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 184-(4-Fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

En løsning av pereddiksyre, 32% i eddiksyre, (0,4 ml, 1,6 mmol) ble tilsatt til en omrørt løsning av sulfidet, fremstilt ifølge metoden i Eksempel 17, (0,050 g, 0,16 mmol) i diklormetan og holdt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer ved 0 °C, deretter fortynnet med vann. Det organiske lag ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en olje som stivnet ved triturering med eter (utbytte: 47 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s, 3H), 3,77 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,95-7,08 (m, 4H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,75 (s, bred, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 364 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 194-(4-Fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Dihydropyridazinonproduktet fremstilt ifølge metoden i Eksempel 18 (47 mg, 0,136 mmol) ble oppløst i eddiksyre (25 ml). Brom (0,025 ml, 0,16 mmol) ble tilsatt til løsningen, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 95 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe et fast stoff som ble eluert gjennom en kort pute av silikagel med etylacetat. Tittelforbindelsen ble krystallisert fra etylacetat/heksaner (utbytte: 35 mg, 75%). Smp. 255-256 °C ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 345 (M+H)⁺ og m/z 362 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 202-(4-Fluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av det nitrogen-usubstituerte pyridazinon-
 5 produkt, fremstilt i Eksempel 19 (160 mg, 0,465 mmol),
 K_2CO_3 (193 mg, 1,4 mmol), 4-fluorbenzylbromid (0,09 ml, 0,7
 mmol) og NaI (katalytisk) i 10 ml vannfritt N,N-dimetyl-
 formamid (DMF) ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer.
 Reaksjonen ble undertrykket med 2N HCl, og blandingen ble
 10 ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml), vasket med saltvann
 og vann, tørket over $MgSO_4$, filtrert og konsentrert *in*
vacuo. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi (2:2:6
 etylacetat/diklormetan/pentaner). Krystallisering fra
 eter/pentaner ga hvite krystaller (utbytte: 110 mg, 52%).
 15 Smp. 153-154 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,06 (s, 3H),
 5,36 (s, 2H), 6,96 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 8,7
 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 9,1 Hz, J = 5,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J
 = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 8,8 Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,84 (s,
 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 453 ($M+H$) $^+$.

20

Eksempel 212-(Fenylpropargyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte fenylpropargyl-
 25 bromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 100-103 °C. ^1H
 NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,06 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,97 (t,
 J = 9 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7,31 (m,
 3H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,89 (d, J = 9
 Hz, 2H), 7,9 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 459 ($M+H$) $^+$.

Eksempel 222-(2,4-Difluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2,4-difluorbenzylbromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 179-182 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,06 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺.
10

Eksempel 232-(Metyl-2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
15 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 3-klor-2-metylpropen istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 140-142 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,86 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,94 (t, J = 1 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 1 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺.
20

Eksempel 242-(3-Metyl-2-butenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 Den ønskede forbindelse ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20 idet man anvendte 4-brom-2-metyl-2-butene istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 169-172 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,78 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 4,86 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H),
30

7,33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 413 (M+H)⁺.

Eksempel 25

5 2-(2-Trifluormetylbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(trifluormetyl)benzylbromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 87-90 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,07 (s, 3H), 5,66 (s, 2H),
10 6,97 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 503 (M+H)⁺.

15

Eksempel 26

2-(Cyklopropylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(brommetyl)-
20 cyklopropan istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 118-121 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,45-0,52 (m, 2H), 0,54-0,63 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 4,07 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,97 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,19 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (d, $J =$
25 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺ og m/z 416 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 272-(2-Pyridylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(brommetyl)-
pyridin istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 182-184 °C. ¹H
NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,07 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,95 (m,
2H), 7,17 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,46 (m,
1H), 7,71 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,63 (m, 1H). MS (DCI-NH₃)
10 m/z 436 (M+H)⁺.

Eksempel 282-(4-Pyridylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
15 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 4-(brommetyl)-
pyridin istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 153-156 °C. ¹H
NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,07 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,97 (m,
2H), 7,17 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,90 (m,
3H), 8,63 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺.

20

Eksempel 292-(3-Pyridylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 3-(brommetyl)-
25 pyridin istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 160-161 °C. ¹H
NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,07 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,97 (m,
2H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,87 (m,
2H), 7,97 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,81 (m, 1H). MS (DCI-NH₃)
m/z 436 (M+H)⁺.

Eksempel 302-(6-Fluorkinolin-2-ylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(klormetyl)-6-fluorkinoline istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 116-119 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,07 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 6,96 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,90 (m, 3H), 8,12 (m, 2H). MS
 10 (DCI-NH₃) m/z 504 (M+H)⁺.

Eksempel 312-(Kinolin-2-ylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 15 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(klormetyl)-kinolin istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 97-100 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,06 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,15 (m, 2H). MS (DCI-NH₃)
 20 m/z 386 (M+H)⁺.

Eksempel 322-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazintion

En blanding av 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt ifølge metoden i
 25 Eksempel 5, (109 mg, 0,25 mmol) og Lawessons reagens (202 mg, 0,5 mmol) i 15 ml toluen ble omrørt under tilbakeløp i 48 timer. Blandingen ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble kromatografert (silikagel, etylacetat) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 100 mg, 88%). Smp. 88-

90 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,04 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 6,96 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Eksempel 33

2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

33A. Fremstilling av 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 10 En løsning av 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt ifølge metoden i Eksempel 4, (450 mg, 1,12 mmol) i CH_2Cl_2 (10 ml) ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av hydroksty(tosyloksy)-jodbenzen (439 mg, 1,12 mmol) i CH_2Cl_2 (15 ml), og
- 15 blandingen ble omrørt inntil en klar løsning ble erholdt (ca. 1 time). Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med vann og tørket med MgSO_4 . Fjerning av løsningsmiddelet *in vacuo* ga det tilsvarende sulfoksid (utbytte: 485 mg, ca. 100%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,72 (s, 3H), 5,40 (s, 2H),
- 20 6,90 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,57 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 7,86 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 436 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

33B. Fremstilling av 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(acetoksymetylsulfonylfenyl)-3(2H)-pyridazinon

- 25 Sulfoksidet ble omdannet til sulfonamidet i henhold til en prosedyre beskrevet by M. De Vleeschauwer og J. V. Gautier i Syn. Lett., 1997,375 med de følgende modifikasjoner:

- En suspensjon av sulfoksidet, fremstilt ifølge metoden i Eksempel 33A, (485 mg, 1,12 mmol) og AcONa (1,4 g) i 15 ml
- 30 Ac_2O ble omrørt under tilbakeløp i 2 timer og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble destillert to ganger med toluen,

oppløst i 25 ml CH₂Cl₂, avkjølt til 0 °C og behandlet med CH₃CO₃H (1 ml). Etter 1 time ble blandingen vasket suksessivt med mettet NaHCO₃ og saltvann. Løsningsmiddelet ble fjernet *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe det ønskede produkt, 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(acetoksymetylsulfonfylfenyl)-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 150 mg, 27%). MS (DCI-NH₃) m/z 493 (M+H)⁺.

10 33C. Fremstilling av 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(natriumsulfinat)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en løsning av acetoksymetylsulfonet fremstilt ifølge metoden i Eksempel 33B, (150 mg, 0,305 mmol), i 10 ml THF og 5 ml metanol ved 0 °C ble tilsatt 1 N NaOH (0,305 ml, 0,305 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time. Blandingen ble konsentrert *in vacuo*, det gjenværende vann ble fjernet via en EtOH/toluen azeotrop destillasjon etterfulgt av toluen azeotrop destillasjon. Residuet ble tørket under høyvakuum i 48 timer for å tilveiebringe natriumsulfinatet (utbytte: 140 mg, 96%). MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺

33D. Fremstilling av 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(klorsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Natriumsulfinatet (ca. 0,31 mmol) i CH₂Cl₂ (10 ml) ble behandlet ved 0 °C med SOCl₂ (0,033 ml, 0,4 mmol) i 2 timer. Blandingen ble vasket med saltvann, tørket med MgSO₄ og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe det urensede sulfonylklorid (utbytte: 145 mg, ca. 100%). MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+H)⁺.

30 33E. Fremstilling av 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Det urensede klorid fremstilt ifølge metoden i Eksempel 33D, i 10 ml THF, ble tilsatt til en løsning av 50% NH₄OH,

i 10 ml THF, holdt ved 0 °C. Blandingen fikk oppvarmes til romstemperatur i løpet av 3,5 timer. THF ble fjernet *in vacuo*, og produktet ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatet ble fjernet *in vacuo*, og residuet ble behandlet med dietyleter-heksaner 2:1 for å tilveiebringe sulfonamidet (utbytte: 113 mg, 84%). Smp. 188-191 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,70 (dd, J = 15 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,13 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,40 (m, 7H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺.

10

Eksempel 342-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonfyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-jod-1,1,1-trifluoretan istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 177-179 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,06 (s, 3H), 4,88 (q, J = 9 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 427 (M+H)⁺ og m/z 444 (M+NH₄)⁺.

20

Eksempel 352-(3,3-Diklor-2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonfyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 1,1,3-triklorpropen istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 150-152 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,06 (s, 3H), 4,98 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,25 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺ og m/z 470 (M+NH₄)⁺.

30

Eksempel 362-(3-Fenyl-2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte cinnamylbromid
 istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 165-167 °C. ¹H NMR
 (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,06 (s, 3H), 5,01 (d, J = 7 Hz, 2H),
 6,48 (dt, J = 15 Hz, 7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 15 Hz, 1H),
 6,97 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H),
 10 7,25-7,44 (m, 5H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H),
 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺ og m/z
 478 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 37

15 2-(4-Karboksyfenacyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte metyl 4-(brom-
 metyl)benzoate istedenfor 4-fluorbenzylbromid og hydrolyse
 av den resulterende ester. Smp. 239-241 °C. ¹H NMR (CDCl₃,
 20 300 MHz) δ 3,06 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,96 (t, J = 9 Hz,
 2H), 7,17 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H),
 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9 Hz,
 2H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 479 (M+H)⁺ og
 m/z 496 (M+NH₄)⁺.

25

Eksempel 382-(5-Metyltiazol-2-ylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(brommetyl)-5-
 30 metyltiazol istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 114-116

°C. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 2,64 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 356 (M+H)⁺.

5

Eksempel 39

2-(5-Klortiazol-2-ylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(brommetyl)-5-klortiazol istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 185-186 °C. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 2,32 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,87 (m, 3H), 8,14 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 476 (M+H)⁺ og m/z 493 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 40

2-(2,3,3,4,4,4-Heksafluor-n-buten-1-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-jodbutan istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Under alkyleringsbetingelsene ga eliminering av HF det umettede produkt. Smp. 167-169 °C. ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,07 (s, 3H), 7,00 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 24 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 507 (M+H)⁺ og m/z 524 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 412-(2,4-Difluorfenacyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-klor-2',4'-
difluoracetofenon istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 191-
192 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,08 (s, 3H), 5,57 (d, J =
3 Hz, 2H), 6,94-7,07 (m, 2H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,39
(dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz,
10 2H), 8,03-8,12 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 499 (M+H)⁺ og m/z
516 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 422-(5-Klortien-2-ylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(brommetyl)-5-
klortiofen istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 139-141 °C.
¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 3,23 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,03
(d, J = 4 Hz, 1H), 7,09-7,29 (m, 5H), 7,47 (d, J = 8 Hz,
20 2H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 3H), 8,13 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
474 (M+H)⁺ og m/z 492 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 432-(5-Metyltien-2-ylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-(brommetyl)-5-
metyltiofen istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 172-175
°C. ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 3,22 (s, 3H), 5,49 (s, 2H),
7,03 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,48 (m, 3H),

7,86 (m, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺ og m/z 458 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 44

5 2-(4-Diethylaminofenacyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-klor-4'-diethylaminoacetofenon istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 105-108 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,44 (q, J = 7 Hz, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,66 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87-7,94 (m, 4H), 7,90 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 534 (M+H)⁺.

Eksempel 45

15 2-(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2,3,4,5,6-pentafluorbenzylbromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 115-116 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,06 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 525 (M+H)⁺ og m/z 542 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 46

25 2-(Fenacyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-bromacetofenon istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 228-230 °C. ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) 3,07 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 463 (M+H)⁺ og m/z 480 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 47

2-(4-Klorfenacyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-brom-4'-kloracetofenon istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 186-188 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,07 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 6,95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 497 (M+H)⁺ og m/z 514 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 48

2-(Propargyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte propargylbromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 196-198 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 2,42 (t, J = 3 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 5,04 (d, J = 3 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 383 (M+H)⁺ og m/z 400 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 492-(4-Cyanofenacyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-brom-4'-cyano-
acetofenon istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 188-189 °C.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,08 (s, 3H), 5,64 (s, 2H), 6,96
(t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,38 (d,
J = 9 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz,
10 2H), 7,93 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z
488 (M+H)⁺.

Eksempel 502-(α-Metyl-4-fluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte α-metyl-4-fluor-
benzylbromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 162-164
°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,06 (s, 3H), 6,40 (t, J = 9
Hz, 2H), 6,95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 9 Hz, 2H),
20 7,15 (dd, J = 9 Hz og 6 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9 Hz, 2H),
7,53 (dd, J = 9 Hz og 6 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 9 Hz, 2H),
7,88 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺ og m/z 484
(M+NH₄)⁺.

Eksempel 51

25 2-Fenetyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte (2-brometyl)-
benzen istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 170-171 °C. ¹H
30 NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,07 (s, 3H), 3,20 (t, J = 9 Hz, 2H),

4,28 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 9$ Hz og 6 Hz, 2H), 7,22-37 (m, 5 H), 7,34 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺ og m/z 466 (M+NH₄)⁺.

5

Eksempel 52

2-Benzyl-4-(3-klor-4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i eksemplene 6-10 idet man anvendte 3-klor-4-fluorbenzenborsyre istedenfor 4-fluorbenzenborsyren anvendt i Eksempel 6. Smp. 134-136 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,06 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺ og m/z 486 (M+NH₄)⁺.

15

Eksempel 53

2-Benzyl-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i eksemplene 6-10 unntatt at man anvendte 4-klorbenzenborsyre istedenfor 4-fluorbenzenborsyren anvendt i Eksempel 6. Smp. 157-159 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,05 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,11 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺ og m/z 468 (M+NH₄)⁺.

25

Eksempel 542-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-klor-4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved N-debenzylering av
 5 produktet fremstilt i Eksempel 52 i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 11, etterfulgt av alkylering med 2-
 jod-1,1,1-trifluoretan i henhold til metoden beskrevet i
 Eksempel 20. Smp. 165-166 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,07
 (s, 3H), 4,89 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,31-
 10 7,35 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,94
 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺ og m/z 478
 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 55

15 2-(4-Trifluormetoksyfenacyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-
 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-brom-4'-tri-
 fluormetoksyacetofenon istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp.
 160-161 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,08 (s, 3H), 5,65 (s,
 20 2H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H),
 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,93 (s,
 1H), 8,11 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 547 (M+H)⁺ og
 m/z 564 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 56

25 2-(4-Trifluormetylfenacyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsul-
 fonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 2-brom-4'-tri-
 fluormetylacetofenon istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp.
 30 205-206 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,07 (s, 3H), 5,66 (s,

2H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 531 (M+H)⁺ og m/z 548 (M+NH₄)⁺.

5

Eksempel 572-[2-(Benzo[b]tien-3-yl)-2-oksoetyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 3-kloracetyl-
 10 benzo[b]tiofen istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 183-184 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,08 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H),
 15 8,72 (d, J = 7 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 519 (M+H)⁺.

Eksempel 582-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved N-debenzylering av
 20 produktet, fremstilt i Eksempel 54 i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 12, etterfulgt av alkylering med 2-jod-1,1,1-trifluoetan i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20. Smp. 55-57 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 3,07 (s, 3H), 4,88 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9 Hz, 2H),
 25 7,26 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺ og m/z 460 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 592-(3,3-Dimetyl-2-oksobutyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 1-brompinakolon
istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 168-170 °C. ¹H NMR
(CDCl₃, 300 MHz) 1,31 (s, 9H), 3,06 (s, 3H), 5,21 (s, 2H),
6,95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,35
(d, J = 7 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H) 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H). MS
10 (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺ og m/z 460 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 602-(3-Tienylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
15 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 3-(klormetyl)-
tiofen istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 169-172 °C. ¹H
NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,22 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,18
(m, 5H), 7,51 (m, 4H), 7,88 (m, 2H); 8,08 (s, 1H). MS (DCI-
NH₃) m/z 441 (M+H)⁺ og m/z 458 (M+NH₄)⁺.

20

Eksempel 612-(2-Benzo[b]tienylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsul-
fonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 20 idet man anvendte 2-(klormetyl)-
25 benzo[b]tiofen istedenfor 4-fluorbenzylbromid. Smp. 93-96
°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s, 3H), 5,64 (s, 2H),
6,97 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,78 (m, 2H),
7,86 (m, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 491 (M+H)⁺ og m/z 508
(M+NH₄)⁺.

Eksempel 622,4-Bis(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
 5 3(2H)-pyridazinon (172 mg, 0,5 mmol), fremstilt ifølge
 metoden i Eksempel 10, Cu-pulver (32 mg), vannfritt K₂CO₃
 (207 mg, 1,5 mmol) og 4-fluorjodbenzen (0,12 ml, 1 mmol)
 ble fremstilt i 20 ml pyridin. Løsningen ble omrørt under
 tilbakeløp i 14 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til
 10 romstemperatur og fordelt mellom vann og etylacetat. Etyl-
 acetatlaget ble vasket med 10% sitronsyre, vann, saltvann
 og konsentrert *in vacuo*. Separasjon ved kolonnekromatografi
 (silikagel, CH₂Cl₂-dietyleter 15:1) ga 190 mg råprodukt.
 Krystallisering fra CH₂Cl₂-dietyleter-heksaner ga tittel-
 15 forbindelsen (utbytte: 175 mg, 79,9%). Smp. 168-169 °C. ¹H
 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H),
 7,20 (m, 4H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,92
 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 439
 (M+H)⁺, 456 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆F₂N₂O₃S·0,25
 20 H₂O: C, 62,36; H, 3,75; N, 6,32. Funnet: C, 62,23; H, 3,55;
 N, 6,26.

Eksempel 634-(4-Fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-6-metyl-3(2H)-pyridazinon

5-Hydroksy-5-metyl-2(5H)-furanonet fremstilt via de ovenfor
 beskrevne metoder (454 mg, 1,25 mmol) ble oppløst i n-buta-
 nol (10 ml) og behandlet med hydrazinhydrat (0,3 ml, 6,2
 mmol) og omrørt under tilbakeløp i 18 timer. Ved avkjøling
 ble hvite krystaller (224 mg, 50%) erholdt. Smp. 290 °C
 30 (spaltning) ¹HNMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,99 (s, 3H), 3,10
 (s, 3H), 7,05 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 6 Hz, J = 9
 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H),
 13,10 (br s, 1H). MS (DCI/NH₃) 376 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet

for $C_{18}H_{15}N_2FSO_3 \cdot 0,25 H_2O$: C, 59,57; H, 4,30; N, 7,71.
 Funnet: C, 59,28; H, 4,39; N, 8,39

Eksempel 64

5 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-6-metyl-3(2H)-pyridazinon

Produktet i Eksempel 63 (100 mg, 0,28 mmol) ble oppløst i vannfritt DMF (3 ml) og behandlet med 1,1,1-trifluor-2-jodetan (27,5 ml, 280 mmol) i nærvær av vannfritt natriumkarbonat (130 mg, 1,2 mmol) at 50-60 °C i 2 timer. Reak-

10 sjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat for å tilveiebringe den ønskede forbindelse som et amorft fast stoff (60 mg, 48%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,10 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,85 (q, J = 9 Hz, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,95 (d, J = 9

15 Hz, 2H), MS (DCI/ NH_3) 458 ($M+NH_4$)⁺ Anal. beregnet for $C_{20}H_{16}N_2F_4SO_3$: C, 54,54; H, 3,66; N, 6,36. Funnet: C, 54,41; H, 3,56; N, 6,35.

Eksempel 65

20 2-Benzyl-4-(3,4-diklorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å koble 3,4-diklorfenylborsyre med 2-benzyl-4-brom-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (J. Het. Chem., 1996, 33, 1579-1582) i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6. Dette produkt ble omdannet

25 til 5-hydroksy-derivatet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7. 5-Hydroksyforbindelsen ble omdannet til 5-trifluormetylsufonyloksy-derivatet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 8. Kobling av 4-(metyltio)fenylborsyre til triflatet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 9

30 ga 5-[4-(metyltio)fenyl]-intermediatet som ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe sluttproduktet (utbytte: 780 mg, 84%). Smp. 161-163

°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,22 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,08 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,32-7,44 (m, 5H), 7,47 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 59,38; H, 3,73; N, 5,77. Funnet: C, 59,28; H, 3,92; N, 5,42.

Eksempel 66

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-n-propylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å koble 4-(n-propyl)-fenylborsyre med 2-benzyl-4-brom-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (J. Het. Chem., 1996, 33, 1579-1582) i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6. Dette produkt ble omdannet til 5-hydroksy-derivatet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7. Dette produkt ble omdannet til 5-trifluormetylsufonyloksy-derivatet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 8. Kobling av 4-(metyltio)fenylborsyre til triflatet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 9 ga 5-[4-(metyltio)fenyl]-intermediatet som ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe sluttproduktet (utbytte: 220 mg, 70%). Smp. 64-66 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,6 (h, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 4,88 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,08 (s, 4H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 58,65; H, 4,69; N, 6,21. Funnet: C, 58,71; H, 4,72; N, 6,20.

Eksempel 67

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-klor-3-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved først å koble 3-fluor-4-klorfenylborsyre med 2-benzyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-

pyridazinon i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6. Produktet ble omdannet til 5-hydroksyforbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7. Denne 5-hydroksyforbindelse ble omdannet til 5-trifluormetylsufonyloksy-derivatet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 8. Kobling av 4-(metyltio)fenylborsyre til triflatet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 9 ga 5-[4-(metyltio)fenyl]-intermediatet som ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe sluttproduktet (utbytte: 170 mg, 84%). Smp. 174-175 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (s, 3H), 4,89 (q, J = 9 Hz, 2H), 6,87 (dm, J = 9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₃ClF₄N₂O₃S: C, 49,52; H, 2,84; N, 6,07. Funnet: C, 49,66; H, 2,70; N, 5,96.

Eksempel 68

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (680 mg, 1,53 mmol) i trifluoreddiksyreanhydrid (30 ml) ble omrørt ved romstemperatur i 1 time. Overskuddet av løsningsmiddel ble inn-dampet *in vacuo*, og residuet ble behandlet med en deoksygenert 1N løsning av metanol-NaOH (50 ml, 4:1) ved 0 °C. Løsningen ble omrørt ved romstemperatur i 2 timer, og reaksjonen ble undertrykket med fortynnet HCl-løsning inntil løsningen var sur. Den hvite suspensjon som ble dannet, ble konsentrert *in vacuo* for å avdunste metanolen. THF ble tilsatt til den resulterende suspensjon inntil en klar løsning ble beholdt. Klor-gass ble langsomt boblet inn i løsningen som ble holdt ved 0 °C. Etter 10 minutter ble nitrogen-gass boblet inn i løsningen i noen få minutter for å fjerne gjenværende klor. Ammoniumhydroksidløsning (30%, 5 til 10 ml), ved 0 °C, ble langsomt tilsatt til løsningen (for å

forbruke alt utgangs-sulfonylklorid) og omrørt ved romstemperatur i 5 minutter. Løsningen ble fordelt mellom vann og etylacetat. Det organiske lag ble vasket først med vann, deretter saltvann og tørket over MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensert ved hjelp av kromatografi på silikagel (40:60 etylacetat/heksaner) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 500 mg, 75%). Smp. 193–195 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,82 (s, 2H), 4,88 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,19 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,90 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 50,58; H, 3,06; N, 9,83. Funnet: C, 51,04; H, 3,26; N, 9,63.

Eksempel 69

15 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

69A. 2-Benzyl-4-klor-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 77. Produktet ble koblet med 4-klorfenylborsyre ifølge metoden beskrevet i Eksempel 6. Produktet ble N-debenzylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 11 og N-alkylert med 2-jod-1,1,1-trifluoretan i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20 for å tilveiebringe sulfidforbindelsen.

69B. 2-Benzyl-4-klor-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Sulfidet ble oksidert til det tilsvarende sulfoksid med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre for å tilveiebringe det tilsvarende metylsulfoksid som ble omdannet til det sluttelige sulfonamidprodukt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 (utbytte: 540 mg, 70%). Smp. 154–156 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,86 (s, 2H), 4,87 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 444 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₁₃ClF₃N₃O₃S: C, 48,71; H, 2,95; N, 9,46. Funnet: C, 49,05; H, 3,01; N, 9,15.

Eksempel 70

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfid-intermediatet fremstilt i Eksempel 83 ble oksidert med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzoesyre for å tilveiebringe metylsulfoksidet som ble omdannet til sulfonamid-sluttproduktet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 (utbytte: 396 mg, 60%). Smp. 158-160 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6 Hz, 6H), 4,83 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 5,46 (p, J = 6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 392 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₅H₁₆F₃N₃O₄S: C, 46,03; H, 4,12; N, 10,73. Funnet: C, 46,08; H, 4,22; N, 10,52.

Eksempel 71

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfid-mellomproduktet i Eksempel 76 ble oksidert med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzoesyre for å tilveiebringe metylsulfoksidet som ble omdannet til det endelige sulfonamidprodukt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 (utbytte: 180 mg, 37%). Smp. 150-152 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,71 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,88 (dd, J = 9 Hz, 4,5 Hz, 2H), 7,0 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 444 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₁₃F₄N₃O₄S:

C, 48,76; H, 2,95; N, 9,47. Funnet: C, 48,49; H, 2,8; N, 8,95.

Eksempel 72

5 2,4-Bis-(4-fluorfenyl)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

72A-1. 2-Fluortioanisol

En deoksygenert løsning av 2-fluortiofenol (10 g, 78 mmol) i vannfritt DMF (10 ml) ble behandlet med jodmetan (4,9 ml, 78 mmol) og kaliumkarbonat (10,8 g, 78 mmol). Reaksjons-
10 blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 1 time. En tynn-skiktskromatografiprøve (100% heksaner) indikerte at reaksjonen ikke var fullstendig, derfor ble en ytterligere ekvivalent av base og jodmetan tilsatt, og reaksjonsblanding
15 blandingen ble omrørt over natten ved romstemperatur. Reaksjonen ble surgjort med 10% vandig sitronsyre og ekstrahert med heksaner (2 X 125 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe den ønskede forbindelse som en
20 lysegul olje (utbytte: 6,68 g; 60%).

72A-2. 2-Fluortioanisol

En alternativ metode for å fremstille 2-fluortioanisol begynner med en løsning av 1,2-difluorbenzen (0,79 ml, 8 mmol) i vannfritt DMF (50 ml) ble behandlet med natrium-
25 tiometoksid (0,59 g, 8 mmol). Reaksjonsblanding ble omrørt ved romstemperatur i 6 timer og fordelt mellom heksaner og vann. Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe den ønskede forbindelse (1,1 g, 100%) noe forurenset med 1,2-bis(metyl-
30 tio)benzen, et lavere R_f-material, som ble fjernet ved hjelp av kromatografi med 100% heksaner (0,9 g, 80%). ¹H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,46 (s, 3H), 6,98-7,19 (m, 3H) 2,26 (dt, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H).

72B. 4-Brom-2-fluortioanisol

En løsning av 2-fluortioanisol (1,42 g, 10 mmol) og jernpulver (0,03 g, 0,5 mmol) i diklormetan (20 ml) ble avkjølt til $^{\circ}\text{C}$ og behandlet dråpevis med brom (0,5 ml, 10 mmol). Da brombehandlingen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen undersøkt ved hjelp av TLC (100% heksaner). Et nytt material med høyere R_f var nærværende, men reaksjonen var ikke fullstendig, så en ytterligere ekvivalent av brom ble tilsatt sammen med en katalytisk mengde av aluminiumklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Vandig natriumsulfit ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og det organiske lag ble isolert, tørket over MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble filtrert gjennom en pute av silikagel for å fjerne farve, deretter konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe produktet som en klar, farveløs olje (utbytte: 1,3 g; 60%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,48 (s, 3H), 7,31 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H) 7,54 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H).

72C. 3-Fluor-4-(metyltio)benzenborsyre

En løsning av 4-brom-2-fluortioanisol (0,5 g, 22,6 mmol) i tørt THF (20 ml) ble avkjølt til -78°C under en nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble behandlet med 1,6 M *n*-butyllitium i heksaner (1,7 ml, 27,1 mmol), og blandingen ble oppvarmet til -40°C hvor den ble holdt i 0,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til -78°C , og tre ekvivalenter av triisopropylborat (1,56 ml, 67,8 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 1,5 timer. Ved dette punkt ble 10% vandig KOH (200 ml, 360 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i en is/konsentrert HCl-blanding med omrøring for å tilveiebringe en hvit felling. Dette faste

stoff ble tørket i en vakuumovn (65 °C, 29 i Hg) over natten for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 0,22 g; 52,4%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,48 (s, 3H), 7,31 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 12 Hz, 1,5 Hz, 1H)
 5 7,54 (dd, J = 9 Hz, 1,5 Hz, 1H).

72D. 2,4-Bis-(4-fluorfenyl)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (J. Het. Chem., 1996, 33, 1579-1582) ble omdannet til 5-hydroksy-analogen i
 10 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7 og deretter til 5-trifluormetylsulfonyloksy-analogen ifølge metoden beskrevet i Eksempel 8. Påfølgende kobling til 3-fluor-4-(metyltio)fenylborsyre, i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 9, ga 2-benzyl-4-klor-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-
 15 3(2H)-pyridazinon. Dette mellomprodukt ble koblet i 4-stillingen med 4-fluorfenylborsyre ifølge metoden beskrevet i Eksempel 6. Dette produkt ble N-debenzylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 11 og N-arylert med 4-fluorjodbenzen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62.
 20 Det resulterende sulfid ble oksidert med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre for å tilveiebringe metylsulfoksidet som ble omdannet til det endelige sulfonamidprodukt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 (utbytte: 500 mg, 75%). Smp. 222-224 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,06
 25 (s, 2H), 7,01 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 458 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₄F₃N₃O₃S: C, 57,76; H, 3,08; N, 9,18. Funnet: C, 57,5; H, 3,15; N,
 30 8,8.

Eksempel 732-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-fluor-4-klorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfidmellomproduktet fremstilt i Eksempel 67 ble
 5 oksidert med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre, i
 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 for å tilveie-
 bringe metylsulfoksidet. Metyl-sulfoksidet ble omdannet til
 sulfonamidproduktet i henhold til metoden beskrevet i
 Eksempel 68 (utbytte: 1,5 g, 63%). Smp. 180-183 °C. ¹H NMR
 10 (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,09 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 9
 Hz, 3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J =
 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,55 (t, J
 = 9 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 8,37 (s,
 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 480 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
 15 C₁₈H₁₁ClF₅N₃O₃S: C, 45,05; H, 2,31; N, 8,75. Funnet: C,
 46,19; H, 3,02; N, 7,43.

Eksempel 742-Benzyl-4-(2-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
pyridazinon

2-Benzyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (J. Het. Chem.,
 1996, 33, 1579-1582) ble omdannet til 5-hydroksy-analogen i
 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7 og deretter til
 5-trifluormetylsulfonyloksy-analogen ifølge metoden beskre-
 vet i Eksempel 8. Påfølgende kobling til 4-(metyltio)fenyl-
 25 borsyre i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 9 ga 2-
 benzyl-4-klor-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.
 Dette således fremstilte 4-klor-intermediat ble behandlet
 med 2-propanol (20 ml, 261 mmol) og kalium-t-butoksid (110
 mg, 0,98 mmol) under tilbaketilbake i 45 minutter hvilket ga 2-
 30 benzyl-4-(2-propoksy)-5-[4-(metyltio)pentyl]-3(2H)-pyri-
 dazinon Dette metylsulfid ble oksidert i henhold til meto-
 den beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelfor-
 bindelsen (utbytte: 180 mg, 80%). Smp. 109-111 °C. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6 Hz, 6H), 3,12 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 5,49 (h, J = 6 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺.
 5 Anal. beregnet for C₂₁H₂₂N₂O₄S: C, 63,29; H, 5,56; N, 7,03. Funnet: C, 63,17; H, 5,57; N, 6,95.

Eksempel 75

2-Benzyl-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 74 idet man anvendte 4-fluorfenol istedenfor 2-propanol (utbytte: 180 mg, 99%). Smp. 188-190 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,12 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,86 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,34
 15 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉FN₂O₄S: C, 63,98; H, 4,25; N, 6,21. Funnet: C, 63,74; H, 4,2; N, 6,12.

Eksempel 76

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 75 idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 25 istedenfor 2-benzyl-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 180 mg, 63%). Smp. 161-164 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (s, 3H), 4,81 (q, J = 9 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 9 Hz, 4,5 Hz, 2H), 7,0 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,06 (d, J =
 30 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₄F₄N₂O₄S: C, 51,58; H, 3,18; N, 6,33. Funnet: C, 51,8; H, 3,3; N, 6,22.

Eksempel 772-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (J. Het. Chem.,
 5 1996, 33, 1579-1582) ble omdannet til 5-hydroksy-analogen i
 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7 og deretter til
 5-trifluormetylsulfonyloksy-analogen i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 8. Påfølgende kobling til 4-(metyl-
 tio)fenylborsyre, i henhold til metoden beskrevet i Eksem-
 10 pel 9, ga 2-benzyl-4-klor-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyri-
 dazinon. Dette mellomprodukt ble koblet med 4-klorfenyl-
 borsyre i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6. Dette
 produkt ble N-debenzylert i henhold til metoden beskrevet i
 Eksempel 11 og N-alkylert med 2-jod-1,1,1-trifluoretan i
 15 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20. Det resul-
 terende sulfid ble oksidert til det tilsvarende sulfoksid
 med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre i henhold
 til metoden beskrevet i Eksempel 5 for å tilveiebringe
 tittelforbindelsen (utbytte: 130 mg, 70%). Smp. 154-155 °C.
 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,74 (s, 3H), 4,88 (q, J = 9 Hz,
 2H), 7,14 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,31
 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H). MS
 (DCI-NH₃) m/z 427 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
 C₁₉H₁₄ClF₃N₂O₂S: C, 53,46; H, 3,3; N, 6,56. Funnet: C,
 25 53,58; H, 3,34; N, 6,42.

Eksempel 782-Benzyl-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyri-
dazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å oksidere 2-benzyl-4-
 30 klor-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, (fremstilt
 som et mellomprodukt i Eksempel 77) i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 10 (utbytte: 180 mg, 83%). Smp. 166-
 167 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,12 (s, 3H), 5,41 (s,

2H), 7,37 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 375 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₁₅ClN₂O₃S: C, 57,67; H, 4,03; N, 7,47. Funnet: C, 57,43; H, 4,06; N, 7,35.

Eksempel 79

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-metylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4-brom-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (J. Het. Chem., 1996, 33, 1579-1582) ble omdannet til 5-hydroksy-analogen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7 og deretter til 5-(trifluormetyl)sulfonyloksy-analogen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 8. Påfølgende kobling til 4-(metyltio)fenylborsyre, i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 9, ga 2-benzyl-4-brom-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon. Dette mellomprodukt ble koblet med 4-metylfenylborsyre i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6. Dette produkt ble N-debenzylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 11 og N-alkylert med 2-jod-1,1,1-trifluoretan i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20. Det resulterende sulfid ble oksidert til tittelforbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 (utbytte: 210 mg, 98%). Smp. 154-156 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,89 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,08 (s, 4H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 423 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₇F₃N₂O₃S: C, 56,86; H, 4,05; N, 6,63. Funnet: C, 56,59; H, 4,11; N, 6,53.

Eksempel 802-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-klor-3-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4-klor-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon (J. Het. Chem.,
 5 1996, 33, 1579-1582) ble omdannet til 5-hydroksy-analogen i
 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 7 og deretter til
 5-(trifluormetyl)sulfonyloksy-analogen i henhold til
 metoden beskrevet i Eksempel 8. Påfølgende kobling til 4-
 (metyltio)fenylborsyre, i henhold til metoden beskrevet i
 10 Eksempel 9, ga 2-benzyl-4-klor-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-
 pyridazinon. Dette mellomprodukt ble koblet med 4-klor-3-
 fluorfenylborsyre i henhold til metoden beskrevet i Eksem-
 pel 6. Dette produkt ble N-debenzylert i henhold til meto-
 den beskrevet i Eksempel 11 og N-alkylert med 2-jod-1,1,1-
 15 trifluoretan i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20.
 Det resulterende sulfid ble oksidert til det tilsvarende
 sulfoksid med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre
 for å tilveiebringe metylsulfoksidet som ble omdannet til
 det endelige sulfamidprodukt i henhold til metoden beskre-
 20 vet i Eksempel 68 (utbytte: 500 mg, 75%). Smp. 214-215 °C.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,82 (s, 2H), 4,88 (q, J = 9 Hz,
 2H), 6,88 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,31 (d,
 J = 9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92
 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 462 (M+H)⁺. Anal.
 25 beregnet for C₁₈H₁₂F₄ClN₃O₃S: C, 46,81; H, 2,61; N, 9,09.
 Funnet: C, 46,79; H, 2,59; N, 8,86.

Eksempel 812-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3,4-diklorfenyl)-5-[4-(metylsul-fonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 Produktet beskrevet i Eksempel 65 ble N-debenzylert i hen-
 hold til metoden beskrevet i Eksempel 11. Mellomproduktet
 ble N-alkylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel
 20, idet man anvendte 2-jod-1,1,1-trifluoretan istedenfor

4-fluorbenzylbromid for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 165 mg, 55%). Smp. 197-198 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (s, 3H), 4,88 (q, J = 9 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 4H), 7,91 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 477 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₃F₃Cl₂N₂O₃S: C, 47,81; H, 2,74; N, 5,86. Funnet: C, 47,94; H, 2,87; N, 5,83.

Eksempel 82

2-Benzyl-4-(2-propylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon (2 g, 6 mmol) ble omsatt med 2-aminopropan (2 ml, 23,5 mmol) og kalium-t-butoksid (910 mg, 6,6 mmol) i toluen (40 ml) under tilbake-løp i 18 timer for å tilveiebringe 4-(2-propylamino)-deri- vatet etter kolonnekromatografi (silikagel, 92:8 heksaner/-etylacetat). Mellomproduktet ble koblet i 5-stillingen med 4-(metyltio)fenylborsyre i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6. Metylsulfidet ble oksidert, i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 120 mg, 48%). Smp. 146-147 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (d, J = 6 Hz, 6H), 3,11 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 5,59 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 399 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₃N₃O₃S: C, 63,45; H, 5,83; N, 10,57. Funnet: C, 63,31; H, 5,87; N, 10,44.

Eksempel 832-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon83A. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon

- 5 En løsning av mukobromsyre (10 g, 38,8 mmol) og trifluor-etylhydrazin (70% i vann, 4,88 ml, 38,8 mmol) i 100 ml metanol ble fremstilt og oppvarmet under tilbakesløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *in vacuo* og fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble
- 10 tørket over MgSO₄, filtrert, presset gjennom en silikagelpute og konsentrert *in vacuo*. Produktet ble erholdt som et gulaktig fast stoff (utbytte: 8,8 g, 68%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,78 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 337 (M+H)⁺.

15 83B. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propoksy)-5-brom-3(2H)-pyridazinon

- En løsning av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon (2 g, 6 mmol), isopropylalkohol (3 ml) og natriumhydrid (60% dispergert i olje, 290 mg, 7,2 mmol) i
- 20 toluen (40 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensert ved hjelp av kromatografi (95:5 heksaner/etylacetat) for å tilveiebringe produktet som en
- 25 grønnaktig olje (utbytte: 1,22 g, 65%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 5,48 (h, J = 6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 316 (M+H)⁺.

83C. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metyltio)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 30 En løsning av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2-propoksy)-5-brom-3(2H)-pyridazinon (1,2 g, 3,8 mmol), 4-(metyltio)fenylbor-

syre (704 mg, 4,19 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (220 mg, 5% mmol) og cesiumkarbonat (2,72 g, 8,3 mmol) i 20 ml etylenglykoldimetyleter ble oppvarmet til tilbakeløp i 5 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensed ved hjelp av kromatografi på silikagel (94:6 heksaner/etylacetat). Produktet ble erholdt som et grønnaktig fast stoff (utbytte: 1,1 g, 81%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 2,55 (s, 3H), 4,83 (q, J = 9 Hz, 2H), 5,28 (h, J = 6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H). MS (DCI) m/z 359 (M+H)⁺.

15 83D. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metylsulfonfyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 220 mg, 100%). Smp. 152-153 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,2 (d, J = 6 Hz, 6H), 3,13 (s, 3H), 4,84 (q, J = 9 Hz, 2H), 5,49 (p, J = 6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 391 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₆H₁₇F₃N₂O₄S: C, 49,22; H, 4,38; N, 7,17. Funnet: C, 49,34; H, 4,25; N, 7,01.

Eksempel 84

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-cykloheksyloksy-5-[4-(metylsulfonfyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 83, idet man anvendte cykloheksanol istedenfor 2-propanol (utbytte: 250 mg, 52%). Smp. 129-130 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,1-1,6 (m, 8H), 1,84 (m, 2H),

3,12 (s, 3H), 4,83 (q, J = 9 Hz, 2H), 5,21 (h, J = 4,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₂₁F₃N₂O₄S: C, 53,01; H, 4,91; N, 6,50. Funnet: C, 52,96; H, 4,84; N, 6,45.

Eksempel 85

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-cyklopentyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 83, idet man anvendte cyklopentanol istedenfor 2-propanol (utbytte: 250 mg, 52%). Smp. 148-150 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35-1,55 (m, 4H), 1,68-1,75 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 4,83 (q, J = 9 Hz, 2H), 5,89 (h, J = 4,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 417 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₁₉F₃N₂O₄S: C, 51,91; H, 4,59; N, 6,72. Funnet: C, 52,04; H, 4,50; N, 6,65.

Eksempel 86

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

86A. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propylamino)-5-brom-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden i Eksempel 83B, idet man anvendte 2-propylamin istedenfor 2-propanol (utbytte: 70%). MS (DCI-NH₃) m/z 315 (M+H)⁺.

86B. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propylamino)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden i Eksempel 83C, idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-

(2-propylamino)-5-brom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-isopropoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 80%). MS (DCI-NH₃) m/z 358 (M+H)⁺.

86C. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2-propylamino)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 180 mg, 83%). Smp. 173-174 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (d, J = 6 Hz, 6H), 3,13 (s, 3H), 4,81 (q, J = 9 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,59 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 340 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₆H₁₈F₃N₃O₄S: C, 49,35; H, 4,65; N, 10,79. Funnet: C, 49,29; H, 4,52; N, 10,65.

Eksempel 87

2-Benzyl-4-(4-morfolino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4,5-diklor-3(2H)-pyridazinon, fremstilt ifølge prosedyren i Eksempel 2, ble omsatt med morfolin ifølge prosedyren av Eksempel 86 for å tilveiebringe 4-morfolino-derivatet. Morfolino-mellomproduktet ble koblet i 5-stillingen med 4-(metyltio)fenylborsyre i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6. Det resulterende metylsulfid ble oksidert til tittelforbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 (utbytte: 150 mg, 69%). Smp. 158-160 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,06 (t, J = 4,5 Hz, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,69 (t, J = 4,5 Hz, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,5 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 426 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₃N₃O₄S: C, 62,10; H, 5,44; N, 9,87. Funnet: C, 61,74; H, 5,47; N, 9,59.

Eksempel 88

2-(2,3,3-Trifluor-2-propen-1-yl)]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

88A. 1-Metylsulfonyloksy-2,3,3-trifluor-2-propen

- 5 2,3,3-Trifluor-2-propen-1-ol ble fremstilt som rapportert i J. Org.Chem., 1989, 54, 5640-5642. Mesylatet ble erholdt ved å omsette 2,3,3-trifluor-2-propen-1-ol med mesylklorid i dietyleter. Standard opparbeidelse ga produktet, som ble brukt uten rensing.

- 10 88B. 2-(2,3,3-Trifluor-2-propen-1-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

- 4-(4-Fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilles utgående fra 2-benzyl-pyridazinonet fra Eksempel 9 og debenzylering av forbindelsen i henhold til
15 prosedyren i Eksempel 11.

- En blanding av 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (250 mg, 0,8 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol) og 3-metylsufonyloksy-1,1,2-trifluorpropen (mesylat, 250 mg, 1,19 mmol) i etylacetat (30 ml) ble omrørt ved 55
20 °C i 1,5 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket med MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel eluert med 15% etylacetat/heksaner, for å tilveiebringe
25 metylsulfidet, 2-(2,3,3-trifluor-2-propen-1-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon som en grønnaktig olje (utbytte: 175 mg, 53%).

88C. 2-(2,3,3-Trifluor-2-propen-1-yl)]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfidet, fremstilt ovenfor, ble oksidert til tittelforbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 (utbytte: 125 mg, 68%). Smp. 154-156 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 5,1 (ddd, J = 21 Hz, 3 Hz, 1,5 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 439 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₄F₄N₂O₃S: C, 54,79; H, 3,21; N, 6,38. Funnet: C, 54,52; H, 3,15; N, 6,21.

10

Eksempel 892,4-Bis(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 idet man anvendte 2,4-bis(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 118 mg, 43%). Smp. 213-216 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15 (t, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,4 (m, 6H), 7,7 (dd, 2H), 7,76 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,2 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 440 (M+H)⁺, 439,44 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₅FN₂O₃S₂: C, 60,13; H, 3,44; N, 9,56. Funnet: C, 59,94; H, 3,37; N, 9,46.

20

Eksempel 90

25

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-cyklopropylmetoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon90A. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon

30

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden i Eksempel 83B, idet man anvendte metanol istedenfor isopropanol (utbytte: 78%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,3 (s,

3H), 4,76 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 288 (M+H)⁺.

90B. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden i Eksempel 83C, idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2-propoksy)-5-brom-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 4,82 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 331 (M+H)⁺.

90C. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-hydroksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 15 En løsning av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (2 g, 6,1 mmol) og hydrobromsyre (40% i vann, 20 ml) i eddiksyre (40 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og vann (50 ml) ble tilsatt. De dannede krystaller ble filtrert, vasket med vann og 5% etylacetat i 20 heksaner og tørket til konstant vekt. Produktet ble erholdt som et hvitt fast stoff (utbytte: 1,75 g, 91%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (s, 3H), 4,82 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,73 (br s, 1H), 25 8,00 (s, 1H). MS (DCI) m/z 317 (M+H)⁺.

90D. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-cyklopropylmetoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- En løsning av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-hydroksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (150 mg, 0,47 mmol), 30 cyklopropylmetanol (43 ml, 0,52 mmol) og trifenyfosfin (124 mg, 0,47 mmol) i nydestillert THF ble fremstilt og tilsatt dråpevis til dietylazodikarboksylat (75 ml, 0,52

mmol) ved 0 °C. Blandingen fikk oppvarmes til romstemperatur, omrørt i 5 timer og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensert ved hjelp av kromatografi på silikagel (95:5 heksaner/etylacetat) for å tilveiebringe produktet som en
 5 farveløs olje (utbytte: 140 mg, 81%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,22 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,26 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,72 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 371 (M+H)⁺.

10 90E. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-cyklopropylmetoksy-5-[4-(metylsulfonfyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-cyklopropylmetoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-
 15 3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 130 mg, 85%). Smp. 133-135 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,22 (m, 2H), 0,5 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 4,4 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,83 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9 Hz,
 20 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 403 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₁₇F₃N₂O₄S: C, 50,74; H, 4,25; N, 6,96. Funnet: C, 50,56; H, 4,09; N, 6,88.

Eksempel 91

25 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-propen-1-oksy)-5-[4-(metylsulfonfyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 90, idet man anvendte 2-propen-1-ol istedenfor cyklopropylmetanol (utbytte: 120 mg, 77%). Smp. 121-123 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,12 (s, 3H), 4,84 (q,
 30 J = 12 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 6 Hz, 2H), 5,21 (dd, J = 13,5 Hz, 1 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 15 Hz, 1 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 7,25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 389 (M+H)⁺. Anal. beregnet for

C₁₆H₁₅F₃N₂O₄S: C, 49,48; H, 3,89; N, 7,21. Funnet: C, 49,24; H, 3,77; N, 7,16.

Eksempel 92

5 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluor-alpha-metylbenzyloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 90, idet man anvendte 4-fluor-alpha-metylbenzylalkohol istedenfor cyklopropylmetanol (utbytte: 155 mg, 76%). Smp. 133-135 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

10 δ 1,57 (d, J = 6 Hz, 3H), 3,13 (s, 3H), 4,75 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,87 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (q, J = 6 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 9 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9 Hz), 7,70 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₈F₄N₂O₄S:

15 C, 53,61; H, 3,85; N, 5,95. Funnet: C, 53,54; H, 3,73; N, 5,86.

Eksempel 93

2-[4-(Metyltio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 En løsning av produktet fra Eksempel 11, 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (344 mg, 1,0 mmol), 4-bromtioanisol (812 mg, 4,0 mmol) og kobber (70 mg, 1,1 mmol) i 20 ml pyridin ble omrørt under tilbakeløp under en nitrogenatmosfære i 18 timer. Etter avkjøling til roms-

25 temperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med en blanding av vann og etylacetat. De to lagene ble filtrert gjennom Celite® og separert. Det organiske lag ble vasket med 10% vandig sitronsyre, med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo*, og resi-

30 duet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 93:7 diklormetan/etylacetat) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et skum (utbytte: 380 mg, 81,5%). ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 2,55 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 4H), 7,64 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉FN₂O₃S₂·0,5 H₂O: C, 60,63; H, 4,21; N, 5,90.
 5 Funnet: C, 60,72; H, 3,96; N, 5,70.

Eksempel 94

2,5-Bis[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-3(2H)-pyridazinon

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å oksidere produktet i Eksempel 93, i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 (utbytte: 156 mg, 78%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,10 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,42 (br d, J = 9 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 2H), 8,02 (dd, J =
 15 9 Hz, 2 Hz, 2H), 8,10 (m, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 499 (M+H)⁺, 516 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉FN₂O₅S₂·0,5 H₂O: C, 56,80; H, 3,94; N, 5,53. Funnet: C, 56,50; H, 3,88; N, 5,38.

Eksempel 95

2-(3-Metyl-2-tienyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93 idet man anvendte 2-brom-3-metyltiofen istedenfor 4-brom-tioanisol (utbytte: 190 mg, 43%). Smp. 215-217 °C. ¹H NMR
 25 (300 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,90 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 3H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺, 458 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₇FN₂O₃S₂·0,5 H₂O: C, 58,80; H,
 30 4,01; N, 6. 24. Funnet: C, 58,85; H, 3,78; N, 5,99.

Eksempel 962-(2-Trifluormetyl-5-nitrofenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93idet man anvendte 2-brom-5-nitrobenzotrifluorid istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 390 mg, 73%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (s, 3H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 534 (M+H)⁺, 551 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₅F₄N₃O₅S·^{0,75} H₂O: C, 52,70; H, 3,02; N, 7,69. Funnet: C, 52,42; H, 3,04; N, 6,82.

Eksempel 972-[3-(Metyltio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93idet man anvendte 3-bromtioanisol istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 355 mg, 76%). Smp. 196 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,55 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,99 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,99 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺, 484 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉FN₂O₃S₂: C, 61,80; H, 4,08; N, 6,01. Funnet: C, 61,56; H, 3,93; N, 5,86.

Eksempel 982-[3-(Metylsulfonyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å oksidere produktet i
 5 Eksempel 97, i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10
 (utbytte: 98 mg, 65,6%). Smp. 141-142 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 7,18 (t, J = 9 Hz,
 2H), 7,32 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 2H),
 7,83 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,05 (m,
 10 1H), 8,25 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
 m/z 516 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉FN₂O₅S₂·H₂O: C,
 55,81; H, 4,07; N, 5,43. Funnet: C, 56,24; H, 4,29; N,
 5,10.

Eksempel 99

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

4-(4-Klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyrid-
 azinon fremstilles utgående fra 2-benzylpyridazinonet fra
 Eksempel 53 og debenzylere forbindelsen i henhold til
 20 metoden beskrevet i Eksempel 11.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 93 utgående fra 4-(4-klorfenyl)-5-[4-
 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-
 fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og
 25 idet man anvendte 1-fluor-4-jodbenzen istedenfor 4-brom-
 tioanisol (utbytte: 245 mg, 54%). Smp. 195-197 °C. ¹H NMR
 (300 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (s, 3H), 7,19 (m, 4H), 7,25 (m, 2H),
 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,95 (d, J = 9 Hz,
 2H), 8,01 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+H)⁺, 472
 30 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆ClFN₂O₃S: C, 60,78; H,
 3,52; N, 6,17. Funnet: C, 60,81; H, 3,53; N, 5,93.

Eksempel 1002-(5-Klor-2-tienyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel
 5 93idet man anvendte 4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 2-brom-5-klortiofen istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 150 mg, 45%). Smp. 249-251 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s, 3H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9 Hz, 2 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 477 (M+H)⁺, 494 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₄Cl₂N₂O₃S₂·H₂O: C, 50,9; H, 3,03; N, 5,60. Funnet: C, 50,5; H, 2,79; N, 5,26.

Eksempel 1012-(3-Trifluormetylfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel
 20 93utgående fra 4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 3-jodbenzotrifluorid istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 210 mg, 59,5%). Smp. 103-105 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (s, 3H), 7,18 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,95 (m, 3H), 8,04 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 505 (M+H)⁺, 525 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₆ClF₃N₂O₃S: C, 57,14; H, 3,17; N, 5,56. Funnet: C, 56,61; H, 3,28; N, 5,38.

Eksempel 1022-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93 utgående fra 4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (beskrevet i Eksempel 99) istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 1-brom-3-klor-4-fluorbenzen istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 330 mg, 58,8%). Smp. 205 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,10 (s, 3H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (ddd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 489 (M+H)⁺, 508 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₅Cl₂N₂O₃S: C, 56,44; H, 3,17; N, 5,73. Funnet: C, 56,37; H, 3,19; N, 5,64.

Eksempel 1032-(3-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93 idet man anvendte 1-fluor-3-jodbenzen istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 310 mg, 70,8%). Smp. 245-247 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (s, 3H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 439 (M+H)⁺, 456 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆F₂N₂O₃S·⁰,25 H₂O: C, 62,34; H, 3,67; N, 6,38. Funnet: C, 62,33; H, 3,68; N, 6,22.

Eksempel 1042-[2-(Metyltio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93idet man anvendte 2-bromtioanisol istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 280 mg, 60%). Smp. 206-208 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,49 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,29-7,51 (m, 4H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺, 484 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉FN₂O₃S₂·H₂O: C, 59,50; H, 4,13; N, 5,79. Funnet: C, 59,62; H, 4,15; N, 5,52.

Eksempel 1052-(5-Nitro-2-tienyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93idet man anvendte 2-brom-5-nitrotiofen istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 330 mg, 70%). Smp. 252-253 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,06 (s, 3H), 7,05 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,14 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺, 489 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₄FN₃O₅S₂·0,5 H₂O: C, 52,50; H, 3,02; N, 8,75. Funnet: C, 52,79; H, 3,18; N, 8,74.

Eksempel 1062-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93utgående fra 4-(4-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-

sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 1-brom-3,4-difluorbenzen istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 310 mg, 65,7%). Smp. 187-188 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (s, 3H), 7,18 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₅ClF₂N₂O₃S·0,5 H₂O: C, 57,38; H, 3,33; N, 5,82. Funnet: C, 57,44; H, 3,38; N, 5,52.

10

Eksempel 1072-(3-Benzotienyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93 idet man anvendte 3-brombenzotiofen istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 185 mg, 41%). Smp. 265-267 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (s, 3H), 7,0 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 2H), 7,94 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 477 (M+H)⁺, 494 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₁₇FN₂O₃S₂: C, 63,03; H, 3,57; N, 5,88. Funnet: C, 62,89; H, 3,55; N, 5,71.

20

Eksempel 1082-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

108A. 4-(4-Fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å behandle 2-benzyl-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 75) med AlBr₃ i toluen i henhold til prosedyren i Eksempel 11 (utbytte: 1,8 g, 95%).

30

108B. 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93 utgående fra 4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 1-fluor-4-jodbenzen istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 60 mg, 53%). Smp. 83-85 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,10 (s, 3H), 6,89-7,03 (m, 4H), 7,15 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+H)⁺, 472 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 109

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93 idet man anvendte 1-brom-3,4-difluorbenzen istedenfor 4-bromtioanisol og 4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 108A) istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 185 mg, 39%). Smp. 178-180 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,11 (s, 3H), 6,89-7,04 (m, 4H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,61 (dt, J = 6 Hz, 3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₅F₃N₂O₄S·0,5 H₂O: C, 57,38; H, 3,33; N, 5,83. Funnet: C, 57,17; H, 3,13; N, 5,62.

Eksempel 110

2-(3-Bromfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93 idet man anvendte 1,3-dibrombenzen istedenfor 4-bromtioanisol og 4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-

3(2H)-pyridazinon (Eksempel 108A) istedenfor 4-(4-fluor-fenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 260 mg, 50,5%). Smp. 208-210 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (s, 3H), 6,89-7,04 (m, 4H), 7,34 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,53 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7,64 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 517 (M+H)⁺, 534 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆BrFN₂O₄S: C, 53,7; H, 3,11; N, 5,45. Funnet: C, 53,46; H, 2,88; N, 5,18.

10

Eksempel 1112-(3,5-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15

20

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93idet man anvendte 1-brom-3,4-difluorbenzen istedenfor 4-bromtioanisol og 4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 108A) istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 175 mg, 37%). Smp. 209-211 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,10 (s, 3H), 6,85 (tt, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 6,90-7,04 (m, 4H), 7,38 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₅F₃N₂O₄S·H₂O: C, 58,47; H, 3,18; N, 5,94. Funnet: C, 58,31; H, 3,15; N, 5,82.

25

Eksempel 1122-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 93idet man anvendte 1-brom-3-klorbenzen istedenfor 4-bromtioanisol og 4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 108A) istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

(utbytte: 25 mg, 5,3%). Smp. 211-213 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,30 (s, 3H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 4H), 7,51-7,64 (m, 3H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,41 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 471 (M+H) $^+$, 488 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 57,62; H, 3,44; N, 5,85. Funnet: C, 57,62; H, 3,52; N, 5,48.

Eksempel 113

2-(4-Nitrobenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
 10 fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 4-nitrobenzylbromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 164 mg, 58,9%). Smp. 183-184 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 480 (M+H) $^+$, m/z 497 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 60,12; H, 3,78; N, 8,76. Funnet: C, 59,89; H, 3,83; N, 8,61.

Eksempel 114

2-(4-Acetoksybenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 4-(klormetyl)-
 25 fenylacetat istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 220 mg, 76,9%). Smp. 172-174 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,95 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 9 Hz, 5 Hz, 2H),
 30 7,31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 510 (M+ NH_4) $^+$.

Anal. beregnet for $C_{26}H_{21}FN_2O_5S$: C, 63,40; H, 4,30; N, 5,69. Funnet: C, 63,28; H, 4,41; N, 5,39.

Eksempel 115

2-(4-Hydroksybenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 2-(4-acetoksybenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (0,2 g, 4,06 mmol) (Eksempel 114) i THF (20 ml) ble behandlet med en løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,05 g, 1,22 mmol) i vann (5 ml). Metanol (2 ml) ble tilsatt for å tilveiebringe en homogen løsning som ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter surgjort med 10% vandig sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatlaget ble tørket over $MgSO_4$ og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe et hvitt skum som ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, 65:35 heksaner/etylacetat). Produktfraksjonene ble slått sammen og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble krystallisert fra etylacetat/heksaner (utbytte: 195 mg, 70%). Smp. 225–226 °C. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,05 (s, 3H), 4,86 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 9$ Hz, 5 Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 451 ($M+H$) $^+$. Anal. beregnet for $C_{24}H_{19}FN_2O_4S$: C, 63,99; H, 4,25; N, 6,22. Funnet: C, 63,73; H, 4,16; N, 6,11.

Eksempel 116

2-(3-Nitrobenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 3-nitrobenzylbromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 195 mg,

70%). Smp. 156-157 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 6,96 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J = 9$ Hz, 5 Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,19 (br d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,37 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 497 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 60,12; H, 3,78; N, 8,76. Funnet: C, 59,98; H, 3,73; N, 8,67.

Eksempel 117

10 2-(3,4,4-Trifluor-3-butenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 4-brom-1,1,2-trifluor-1-buten istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 15 38 mg, 14,5%). Smp. 131-132 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,92 (br d, $J = 21,7$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,47 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J = 9$ Hz, 5 Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 20 470 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 55,75; H, 3,56; N, 6,19. Funnet: C, 55,63; H, 3,62; N, 6,10.

Eksempel 118

2-(2-Heksynyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 1-klor-2-heksyn istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 170 mg, 69%). Smp. 79-80 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,56 (h, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,21 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 30 5,01 (t, $J = 3$ Hz, 2H), 6,96 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal.

beregnet for $C_{23}H_{21}FN_2O_3S$: C, 65,07; H, 4,98; N, 6,59.

Funnet: C, 64,87; H, 4,90; N, 6,58.

Eksempel 119

2-(3,3-Diklor-2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte 1,1,3-triklorpropen istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 1,15 g, 68%). Smp. 184-185 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,39 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺. Anal. beregnet for $C_{19}H_{14}Cl_2F_4N_3O_3S$: C, 50,23; H, 3,1; N, 9,24. Funnet: C, 50,28; H, 3,29; N, 9,19.

Eksempel 120

2-Cykloheksyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20 idet man anvendte cykloheksylbromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 163 mg, 76%). Smp. 169-171 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,23 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,87 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,85 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 427 (M+H)⁺ og m/z 444 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for $C_{23}H_{23}FN_2O_3S \cdot 0,5 H_2O$: C, 63,43; H, 5,55; N, 6,43. Funnet: C, 63,25; H, 5,28; N, 6,28.

Eksempel 1212-Cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte cyklopentyl-
bromid istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 165 g,
80%). Smp. 191-193 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,67 (m,
2H), 1,85 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 5,36 (m,
1H), 7,12 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9
10 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
m/z 413 (M+H)⁺ og m/z 430 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₂H₂₁FN₂O₃S·0,5 H₂O: C, 62,69; H, 5,26; N, 6,57. Funnet:
C, 62,53; H, 4,93; N, 6,50.

Eksempel 122

15 2-Cyklobutyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 20, idet man anvendte cyklobutylbromid
istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 270 g, 68%). Smp.
20 202-203 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,85 (m, 2H), 2,32
(m, 2H), 2,50 (m, 2H), 5,40 (kvintett, J = 7 Hz, 1H), 7,11
(t, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H),
7,86 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 399
(M+H)⁺ og m/z 416 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
25 C₂₁H₁₉FN₂O₃S·0,75 H₂O: C, 61,22; H, 5,01; N, 6,80. Funnet:
C, 61,19; H, 4,62; N, 6,73.

Eksempel 1232-(3-Metyl-2-butenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)-
 5 fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt ifølge metoden i
 Eksempel 68 ble N-debenzylert i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 11. Mellomproduktet ble N-alkylert i
 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20, idet man
 anvendte 1-brom-3-metyl-2-buten istedenfor 4-fluorbenzyl-
 10 bromid, for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 50
 mg, 30%). Smp. 134-136 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,79
 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,85 (d, J = 7,5 Hz,
 2H), 5,48 (t, J = 6 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,18
 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,83 (s,
 15 1H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 414 (M+H)⁺.
 Anal. beregnet for C₂₁H₂₀FN₃O₃S: C, 61; H, 4,87; N, 10,16.
 Funnet: C, 60,98; H, 4,66; N, 9,95.

Eksempel 124

20 2-(2,4-Difluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 123 idet man anvendte 2,4-difluor-
 benzylbromid istedenfor 1-brom-3-metyl-2-buten (utbytte: 65
 mg, 24%). Smp. 236-238 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,78
 25 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,97 (t, J = 9 Hz,
 2H), 7,18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H),
 7,55 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9 Hz, 2H). MS
 (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆F₃N₃O₃S:
 C, 58,59; H, 3,42; N, 8,91. Funnet: C, 58,44; H, 3,47; N,
 30 8,72.

Eksempel 1252-(Pentafluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 123 idet man anvendte 2,3,4,5,6-penta-
fluorbenzylbromid istedenfor 1-brom-3-metyl-2-buten
(utbytte: 105 mg, 35%). Smp. 201-203 °C. ¹H NMR (300 MHz,
CDCl₃) δ 4,8 (s, 2H), 5,5 (s, 2H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H),
7,18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,32
10 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 526
(M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₃F₆N₃O₃S: C, 52,57; H,
2,49; N, 7,99. Funnet: C, 52,66; H, 2,68; N, 7,8.

Eksempel 1262-(3-Cykloheksenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 123 idet man anvendte 3-bromcykloheksen
istedenfor 1-brom-3-metyl-2-buten (utbytte: 30 mg, 10%).
Smp. 206-208 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,75-1,85 (m,
20 3H), 2,1-2,3 (m, 3H), 4,8 (s, 2H), 5,75 (m, 2H), 6,1 (m,
1H), 6,97 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H),
7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (s,
1H). MS (DCI-NH₃) m/z 426 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
C₂₂H₂₀FN₃O₃S: C, 62,10; H, 4,73; N, 9,87. Funnet: C, 61,27;
25 H, 4,75; N, 9,56.

Eksempel 1272-(3,4-Difluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
30 beskrevet i Eksempel 123 idet man anvendte 3,4-difluor-

benzylbromid istedenfor 1-brom-3-metyl-2-buten og lot reaksjonen gå i DMSO istedenfor DMF for å forhindre dannelse av biprodukter (utbytte: 210 mg, 62%). Smp. 253-255 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,33 (s, 2H), 7,13 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆F₃N₃O₃S: C, 58,59; H, 3,42; N, 8,91. Funnet: C, 58,05; H, 3,55; N, 8,49.

10

Eksempel 128

2-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15

En løsning av 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (172 mg, 0,5 mmol), fremstilt i Eksempel 11, 2-indanol (67 mg, 0,5 mmol) og Ph₃P (262 mg, 1 mmol) i toluen (20 ml) og etylacetat (5 ml) ble fremstilt og til-

satt dråpevis en løsning av DIAD (0,2 ml, 1 mmol) i toluen (10 ml). Blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 6 timer og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert

(silikagel, 19:1 CH₂Cl₂-etylacetat) for å tilveiebringe 200 mg av produkt (forurenset med redusert DIAD). En andre kolonnekromatografi (heksaner-etylacetat 1:1) ga tittel-

produktet (utbytte: 170 mg, 74%). Smp. 97-100 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3,22 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,44 (dd, J = 9 Hz og 15 Hz, 2H), 5,83 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,34 (m, 4H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺ og m/z 478 (M+NH₄)⁺.

25

Eksempel 129

2-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 128 idet man anvendte 1-indanol

istedenfor 2-indanol (utbytte: 110 mg, 48%). Smp. 128-130 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,22 (s+m, 4H), 6,60 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,27 (m, 4H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 461 (M+H) $^+$ og m/z 478 (M+ NH_4) $^+$.

Eksempel 130

2-(4-Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 128 idet man anvendte 4-tetrahydro-pyranol istedenfor 2-indanol (utbytte: 140 g, 65%). Smp. 230-231 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,75 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,93 (m, 2H); 5,02 (m, 1H), 7,05 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H). MS (APCI-) m/z 428 (M-H) $^-$ og m/z 463 (M+Cl) $^-$. Anal. beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 1,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58,59; H, 5,25; N, 6,21. Funnet: C, 58,31; H, 4,75; N, 6,05.

Eksempel 131

2-(2-Metylcyklopentyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 128 idet man anvendte 2-metylcyklopentanol istedenfor 2-indanol (utbytte: 230 g, 86%). Smp. 180-181 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,75 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 5,37 (q, J = 7 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 427 (M+H) $^+$ og (APCI-) m/z 461 (M+Cl) $^-$. Anal. beregnet for

C₂₃H₂₃FN₂O₃S: C, 64,77; H, 5,43; N, 6,56. Funnet: C, 64,71; H, 5,34; N, 6,28.

Eksempel 132

2-(2-Adamantyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 128 idet man anvendte 2-adamantanol istedenfor 2-indanol, (utbytte: 75 g, 25%). M.p. 195-197 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,60 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,94 (m, 6H), 2,35 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,83 (m, 1H), 7,11 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 479 (M+H)⁺ og (APCI-) m/z 478 (M-H)⁻, m/z 513 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₇H₂₇FN₂O₃S·0,25 H₂O: C, 67,13; H, 5,73; N, 5,79. Funnet: C, 67,06; H, 5,76; N, 5,06.

Eksempel 133

2-(3-Metylcyklopentyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 128 idet man anvendte 3-metylcyklopentanol istedenfor 2-indanol (utbytte: 155 g, 73%). Smp. 169-171 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (dd, 2:1, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 2,22 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 7,1 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (two s, 2:1, 1H). MS (APCI+) m/z 27 (M+H)⁺ og (APCI-) m/z 426 (M-H)⁻, m/z 461 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₇H₂₇FN₂O₃S·0,25 H₂O: C, 64,09; H, 5,49; N, 6,49. Funnet: C, 64,27; H, 5,62; N, 6,46.

Eksempel 1342-(1-Metylcyklopentyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
 5 3(2H)-pyridazinon (206 mg, 0,6 mmol), fremstilt ifølge
 metoden i Eksempel 11, 1-metyl-1-cyklopentanol (60 mg, 0,6
 mmol), DMAP (18 mg, 0,12 mmol) og Ph₃P (262 mg, 1 mmol) i
 toluen (30 ml) i etylacetat (5 ml) ble fremstilt og tilsatt
 dråpevis til en løsning av DIAD (0,2 ml, 1 mmol) i 10 ml
 10 toluen. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer
 og deretter konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromato-
 grafert (silikagel, 19:1 CH₂Cl₂-etylacetat) for å tilveie-
 bringe 80 mg av produkt (forurenset med redusert DIAD). En
 andre kolonnekromatografering (heksaner-etylacetat 1:1) ga
 15 tittelproduktet, (utbytte: 50 mg, 19%). Smp. 107-110 °C. ¹H
 NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,55 (s, 3H), 1,70 (m, 4H), 2,08
 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 7,10 (t, J = 9 Hz,
 2H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9
 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 427 (M+H)⁺ og (APCI-)
 20 m/z 426 (M-H)⁻, m/z 461 (M+Cl)⁻.

Eksempel 1352-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluor-3-vinylfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.135A. 5-Brom-2-fluorstyren.

25 En blanding av metyltrifenylfosfoniumbromid (2,14 g, 6
 mmol) og kalium-t-butoksid (672 mg, 6 mmol) i 50 ml THF
 oppvarmet under tilbakesløp i 30 minutter under N₂ og der-
 etter avkjølt til romtemperatur. 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd
 (1,02 g, 5 mmol) ble tilsatt, og den resulterende blanding
 30 ble oppvarmet under tilbakesløp i 2 timer (inntil TLC viste
 at utgangsaldehydet var forsvunnet). Reaksjonsblandingen
 ble konsentrert *in vacuo* og fordelt mellom vann og etyl-

acetat. Acetatlaget ble vasket med vann og saltvann.
 Løsningen ble tørket over MgSO_4 og konsentrert *in vacuo*.
 Residuet ble rensset ved hjelp av kromatografi (silikagel,
 15:1 heksaner-dietyleter) for å tilveiebringe 900 mg (90%)
 5 5-brom-2-fluorstyren.

135B. 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluor-3-vinylfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Brom-styrenforbindelsen fremstilt ovenfor i 10 ml THF ble
 tilsatt dråpevis til en oppvarmet blanding av magnesiumspon
 10 (120 mg, 5 mmol) og noen få dråper 1,2-dibrometan i THF (20
 ml) i en slik hastighet at et forsiktig tilbakelåp ble
 opprettholdt. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp
 under de neste 30 minutter og avkjølt til romstemperatur.
 Grignard-reagensløsningen ble avkjølt til $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ og tilsatt
 15 dråpevis til en løsning av 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-
 5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (540 mg, 1,5 mmol)
 i THF (20 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til roms-
 temperatur i 12 timer. Etterpå ble en mettet løsning av
 NH_4Cl tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat
 20 for å tilveiebringe 320 mg av det urensede sulfid.

135C. 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluor-3-vinylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Sulfidet fremstilt ovenfor ble oppløst i CH_2Cl_2 (20 ml) og
 ble ved $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ behandlet med 30% $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ i $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0,5 ml).
 25 Etter 1,5 timer ble 10% NaHCO_3 tilsatt, og blandingen ble
 ekstrahert med CH_2Cl_2 . Ekstraktet ble konsentrert *in vacuo*,
 og residuet ble rensset ved hjelp av kromatografi (silika-
 gel, 1:1 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe tittel-
 forbindelsen (utbytte: 270 mg, 37%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300
 30 MHz) δ 3,22 (s, 3H), 5,37 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 5,65 (d, $J =$
 18 Hz , 1H), 6,77 (dd, $J = 12\text{ Hz}$ og 18 Hz , 1H), 7,15 (m,
 2H), 7,57 (m, 5H), 7,90 (m, 3H), 8,28 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ og (APCI-) m/z 517 ($\text{M}+\text{Cl}$) $^-$. Anal. beregnet

for $C_{25}H_{17}F_3N_2O_3S \cdot 0,5 H_2O$: C, 61,09; H, 3,69; N, 5,69.
 Funnet: C, 61,04; H, 3,71; N, 5,34.

Eksempel 136

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(6-metyl-3-heptenyl)-5-[4-(metyl- sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En Grignard-forbindelse fremstilt som beskrevet i Eksempel 135 idet man anvendte 2-(2-brometyl)-1,3-dioksan (586 mg, 3 mmol) istedenfor 5-brom-2-fluorstyren, ble tilsatt til en løsning av 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)-
 fenyl]-3(2H)-pyridazinon (720 mg, 2 mmol) i THF (30 ml) ved
 -78 °C. Blandingen fikk stå ved romstemperatur i 14 timer, reaksjonen ble undertrykket med en mettet løsning av NH_4Cl , og løsningen ble ekstrahert med etylacetat for å erholde 900 mg urensset sulfid.

Det intermediære sulfidprodukt ble oppløst i CH_2Cl_2 (10 ml) og behandlet ved 0 °C med 33% løsning av CH_3CO_3H i CH_3CO_2H (0,7 ml) i 1 time. Blandingen ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble fordelt mellom mettet $NaHCO_3$ og etylacetat. Acetatlaget ble tørket over $MgSO_4$ og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe 950 mg urensset sulfonylderivat.

Sulfonylforbindelsen fremstilt ovenfor ble oppløst i aceton (50 ml) og behandlet med 2 N HCl (10 ml). Den resulterende blanding ble oppvarmet under tilbaketilgang i 16 timer og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble ekstrahert med etylacetat for å tilveiebringe 900 mg 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-formyletyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (urensset aldehyd, forurensset med noe uomsatt dioksan-utgangsderivat).

En blanding av isoamyltrifenylfosfoniumbromid (414 mg, 1 mmol) og kalium-t-butoksid (112 mg, 1 mmol) i toluen (25 ml) ble oppvarmet under tilbaketilgang i 30 minutter og deretter avkjølt til romstemperatur. Det urensede aldehyd

ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romstemperatur og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble oppløst i etylacetat og ble vasket med vann, 10% sitronsyre, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Rensing ved kolonnekromatografi (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) ga tittelforbindelsen som en olje (utbytte: 120 mg, 13%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,74 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,44 (m, 1H), 1,70 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,54 (m, 2H); 3,30 (s, 3H), 5,29 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,74 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 473 (M+H)⁺ og (APCI-) m/z 471 (M-H)⁻, m/z 507 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₅H₂₆F₂N₂O₃S: C, 63,54; H, 5,54; N, 5,92. Funnet: C, 63,74; H, 5,67; N, 5,58.

Eksempel 137

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-cyklopropylidenepropyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 136 idet man anvendte cyklopropyltrifenyfosfoniumbromid istedenfor isoamyltrifenyfosfoniumbromid (utbytte: 55 mg, 12%). Smp. 128-129 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,81 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 5,64 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 443 (M+H)⁺ og (APCI-) m/z 441 (M-H)⁻, m/z 477 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₃H₂₀F₂N₂O₃S·0,5 H₂O: C, 61,18; H, 4,68; N, 6,20. Funnet: C, 61,48; H, 4,60; N, 6,02.

Eksempel 1382-(3,4-Difluorfenyl)-4-(5-metyl-3-heksenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen, en olje, ble fremstilt i henhold til
5 metoden beskrevet i Eksempel 136 idet man anvendte iso-
butyltrifenylfosfoniumbromid istedenfor isoamyltrifenyl-
fosfoniumbromid (utbytte: 170 mg, 74%). ¹H NMR (300 MHz,
DMSO-d₆) δ 0,75 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,22 (m, 3H), 2,54 (m,
2H), 3,32 (s, 3H), 5,12 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,60 (m,
10 1H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,02 (s, 1H),
8,10 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 459 (M+H)⁺ og (APCI-
) m/z 457 (M-H)⁻, m/z 493 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for
C₂₄H₂₄F₂N₂O₃S: C, 62,86; H, 5,27; N, 6,10. Funnet: C,
62,57; H, 5,32; N, 5,81.

15

Eksempel 1392-(3,4-Difluorfenyl)-4-(5-metylheksyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen, en olje, ble fremstilt i henhold til
metoden beskrevet i Eksempel 135B, idet man anvendte 5-
20 metylheksylmagnesiumbromid i 3-fluor-4-vinylfenylmagnesium-
bromid, (utbytte: 28 mg, 10%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-
d₆) δ 0,77 (d, J = 7 Hz, 6H), 0,88 (m, 1H), 1,03 (m, 2H),
1,20 (m, 1H), 1,46 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 7,52 (m, 1H),
7,62 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,02
25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 461 (M+H)⁺
og (APCI-) m/z 459 (M-H)⁻, m/z 495 (M+Cl)⁻.

Eksempel 1402-(3-Klor-1-metyl-2E-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 1,3-diklor-1-buten istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 55 mg, 30%). Smp. 152-154 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,71 (dt, J = 15 Hz, 7,5 Hz, 2H), 2,28 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 4,8 (s, 2H), 4,99 (d, J = 1 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 5,85
10 (td, J = 4 Hz, 1 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 434 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₇ClFN₃O₃S: C, 55,36; H, 3,94; N, 9,68. Funnet: C, 54,99; H, 3,83; N, 9,34.

15

Eksempel 1412-(2,3,3-Trifluor-2-propen-1-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 1-metyl-
20 sulfonyloksy-2,2,3-trifluor-1-propen (mesylat), fremstilt i Eksempel 88, istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 10 mg, 4%). Smp. 173-175 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,39 (s, 2H), 5,09 (ddd, J = 26 Hz, J = 3 Hz, J = 1 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 2H),
25 7,29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 440 (M+H)⁺, MS (FAB, høy res.) m/z calc. for C₁₉H₁₄F₄N₃O₃S: 440,0692 (M+H)⁺. Funnet: 440,0695 (M+H)⁺, (0,7 ppm error).

Eksempel 1422-(1,1,2-Trifluor-2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble isolert fra den samme reaksjons-
 5 blanding (Eksempel 141) som ble brukt til å fremstille 2-(2,3,3-trifluor-2-propen-1-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon. (Tittelproduktet er et resultat av et S_N2' -angrep.) (utbytte: 50 mg, 20%). Smp. 230-232 °C. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,7 (s, 2H), 5,28 (dd,
 10 J = 15 Hz, 4,5 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 45 Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), .
 MS (DCI- NH_3) m/z 440 (M+H)⁺. Anal. beregnet for $C_{19}H_{13}F_4N_3O_3S$: C, 51,93; H, 2,98; N, 9,56. Funnet: C,
 15 51,88; H, 3,01; N, 9,15.

Eksempel 1432-(3,3-Difluor-2-propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 20 beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 1,3-dibrom-1,1-difluorpropan istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid og ved å anvende 5 ekvivalenter kaliumkarbonat (utbytte: 220 mg, 65%). Smp. 191-194 °C. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 4,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,95 (dtd, J = 24 Hz, 7,5 Hz, 1 Hz, 1H),
 25 7,12 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,74 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,1 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 422 (M+H)⁺. Anal. beregnet for $C_{19}H_{14}F_3N_3O_3S$: C, 54,15; H, 3,34; N, 9,97. Funnet: C, 53,88; H, 3,42; N, 9,76.

Eksempel 1442-(α -Metyl-3-fluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 3-fluor- α -
metylbenzylklorid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid
(utbytte: 220 mg, 65%). Smp. 192-194 °C. ^1H NMR (300 MHz,
DMSO- d_6) δ 1,76 (d, 6 Hz, 3H), 6,27 (q, J = 7 Hz, 1H), 7,1
(t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,49 (d,
10 J = 9 Hz, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,18
(s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 468 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
C₂₄H₁₉F₂N₃O₃S: C, 61,66; H, 4,09; N, 8,98. Funnet: C,
61,36; H, 3,96; N, 8,86.

Eksempel 145

15 2-(1-Cykloheksenylmetyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 1-brommetyl-
cykloheksen istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 70
20 mg, 28%). Smp. 192-193 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,55
(m, 4H), 1,98 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 7,12 (t,
 J = 9 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,39 (d, J =
9 Hz, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (s,
1H). MS (DCI-NH₃) m/z 440 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
25 C₂₃H₂₂FN₃O₃S: C, 62,85; H, 5,04; N, 9,56. Funnet: C, 62,47;
H, 5,23; N, 9,14.

Eksempel 1462-(α -Metyl-2,3,4-trifluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 2,3,4-trifluor- α -metylbenzylklorid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 70 mg, 50%). Smp. 192-194 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,84 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 4,8 (s, 2H), 6,54 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 9$ Hz, 2H),
10 7,86 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 57,25; H, 3,4; N, 8,34. Funnet: C, 56,84; H, 3,52; N, 7,91.

Eksempel 147

15 2-(α -Metyl-3,5-difluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 3,5-difluor- α -metylbenzylklorid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (ut-
20 bytte: 80 mg, 45%). Smp. 139-141 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,83 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,32 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 6$ Hz, 1,5 Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,9 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS
25 (DCI- NH_3) m/z 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 59,37; H, 3,73; N, 8,65. Funnet: C, 59,00; H, 3,70; N, 8,35.

Eksempel 1482-(α -Metyl-3,4-difluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 3,4-difluor- α -
metylbenzylklorid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (ut-
bytte: 200 mg, 58%). Smp. 214-215 °C. ^1H NMR (300 MHz,
CDCl₃) δ 1,82 (d, J = 6 Hz, 3H), 4,7 (s, 2H), 6,35 (q, J = 7
Hz, 1H), 6,96 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,16 (m, 4H), 7,28 (d, J =
10 9 Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (s,
1H). MS (DCI-NH₃) m/z 486 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
C₂₄H₁₈F₃N₃O₃S: C, 59,37; H, 3,73; N, 8,65. Funnet: C,
59,13; H, 3,73; N, 8,54.

Eksempel 149

15 2-(3-Fluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 3-fluorbenzyl-
bromid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 160 mg,
20 61%). Smp. 220-222 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,37 (s,
2H), 7,12 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,39 (m, 5H),
7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 454
(M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S: C, 60,92; H,
3,77; N, 9,26. Funnet: C, 61,06; H, 4,22; N, 8,88.

25 Eksempel 150

2-(4-Fluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 4-fluorbenzyl-
30 bromid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 85 mg,

34%). Smp. 237-239 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,32 (s, 2H), 7,12 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 60,92; H, 3,77; N, 9,26. Funnet: C, 60,61; H, 3,96; N, 8,74.

Eksempel 151

2-(2,4,6-Trifluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 2,4,6-trifluorbenzylbromid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 255 mg, 73%). Smp. 201-203 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,38 (s, 2H), 7,13 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 56,44; H, 3,08; N, 8,58. Funnet: C, 56,31; H, 3,09; N, 8,40.

Eksempel 152

2-(2,4,5-Trifluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 127, idet man anvendte 2,4,5-trifluorbenzylbromid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 180 mg, 49%). Smp. 236-238 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,35 (s, 2H), 7,13 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 56,44; H, 3,08; N, 8,58. Funnet: C, 56,38; H, 3,28; N, 8,41.

Eksempel 1532-(2,3,4-Trifluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 127 idet man anvendte 2,3,4-trifluorbenzylbromid istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 220 mg, 63%). Smp. 218-220 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)-
 δ 5,40 (s, 2H), 7,13 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 9 Hz,
 6 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,42 (s,
 10 2H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
 490 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₅F₄N₃O₃S: C, 56,44; H,
 3,08; N, 8,58. Funnet: C, 56,32; H, 3,24; N, 8,31.

Eksempel 154

15 2-(4,4,4-Trifluor-3-metyl-2E-butenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 123 idet man anvendte 1-brom-3-metyl-
 4,4,4-trifluor-2-buten istedenfor 1-brom-3-metyl-2-buten
 (utbytte: 160 mg, 48%). Smp. 155-157 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 20 CDCl₃) δ 2,00 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 4,96 (d, J = 7,5 Hz,
 2H), 6,33 (m, 1H), 6,99 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9
 Hz, 6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,97
 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 468 (M+H)⁺. Anal.
 beregnet for C₂₁H₁₇F₄N₃O₃S: C, 53,96; H, 3,66; N, 8,98.
 25 Funnet: C, 53,84; H, 3,51; N, 8,77.

Eksempel 1552-(4-Bifenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 30 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 4-brombifenyl

istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,275 g, 100%).
 Smp. 249-251 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,24 (s, 3H),
 7,16 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,48-7,58 (m,
 4H), 7,75 (m, 4H), 7,84 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,27 (s,
 5 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 497 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 514 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal.
 beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 70,15; H, 4,26; N, 5,64.
 Funnet: C, 69,81; H, 4,42; N, 5,41.

Eksempel 156

10 2-(4-Bromfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)- fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1,4-dibrombenzen
 istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,337 g, 93%). ^1H
 NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,24 (s, 3H), 7,14 (m, 2H), 7,28
 15 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,25 (s,
 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 518 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal.
 beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 53,86; H, 3,43; N,
 5,46. Funnet: C, 53,92; H, 3,16; N, 5,34.

Eksempel 157

20 2-(4-Nitrofenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)- fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-jod-4-nitro-
 benzen istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,45 g,
 25 100%). Smp. 110-116 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,24 (s,
 3H), 7,17 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,91 (m,
 2H), 8,03 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,40 (m, 2H). MS (DCI- NH_3)
 m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 483 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for
 $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 59,35; H, 3,46; N, 9,03. Funnet: C, 59,02;
 30 H, 3,62; N, 8,82.

Eksempel 1582-(4-Fenoksyfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 4-bromdifenyleter
istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,667 g, 22%).
Smp. 118-125 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,24 (s, 3H),
7,12 (m, 5H), 7,15-7,33 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,52 (m,
2H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,23 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
10 m/z 513 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₂₁FN₂O₄S·0,75 H₂O:
C, 66,21; H, 4,31; N, 5,32. Funnet: C, 65,98; H, 4,25; N,
5,27.

Eksempel 1592-(4-t-Butylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
15 fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-brom-4-t-butyl-
benzen istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen. Intet produkt ble
iaktatt. Løsningen ble konsentrert *in vacuo*. Det resulter-
20 ende faste stoff ble oppløst i DMF (5 ml), og CuI (13,3 mg,
0,07 mmol) ble tilsatt. Løsningen fikk koke under tilbake-
løp over natten. Da reaksjonen var sluttført, ble blan-
dingen helt i 10% sitronsyre og ekstrahert med etylacetat.
Det organiske lag ble vasket med vann, tørket over MgSO₄ og
25 konsentrert *in vacuo*. Det urensede faste stoff ble rensert
under anvendelse av flash-kromatografi (SiO₂), idet man
eluerte med 5% dietyleter/CH₂Cl₂ for å tilveiebringe det
ønskede produkt (utbytte: 0,292 g, 84%). Smp. 132-136 °C.
¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1,34 (s, 9H), 3,24 (s, 3H), 7,14
30 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,54 (m, 6H), 7,90 (m, 2H), 8,23 (s,
1H). MS (DCI-NH₃) m/z 477 (M+H)⁺, 494 (M+NH₄)⁺. Anal.
beregnet for C₂₇H₂₅FN₂O₃S: C, 68,05; H, 5,29; N, 5,88.
Funnet: C, 67,94; H, 5,31; N, 5,67.

Eksempel 1602-(4-Klorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 4-brom-1-klor-
benzen istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,254 g,
83,5%). Smp. 214-216 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,24
(s, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,61 (m,
2H), 7,71 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,26 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
10 m/z 455 (M+H)⁺, 472 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₃H₁₆ClFN₂O₃S: C, 60,73; H, 3,55; N, 6,16. Funnet: C,
60,45; H, 3,41; N, 6,05.

Eksempel 1612-(3-Metylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3-bromtoluen
istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,262 g, 83%).
Smp. 213-216 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,39 (s, 3H),
20 3,24 (s, 3H), 7,14 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,43 (m, 3H),
7,53 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
435 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉FN₂O₃S:
C, 66,35; H, 4,41; N, 6,45. Funnet: C, 66,00; H, 4,16; N,
6,23.

Eksempel 1622-(3-Vinylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3-bromstyren
30 istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,202 g, 62%).

Smp. 182-183 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,25 (s, 3H), 5,35 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 15 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,74 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,24 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 447 (M+H) $^+$, 464 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65,92; H, 4,42; N, 6,14. Funnet: C, 65,86; H, 4,40; N, 6,07.

Eksempel 163

2-(2-Formylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
 10 fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 2-brombenzaldehyd istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,196 g, 60%). Smp. 234-236 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,24 (s, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,64-7,75 (m, 2H), 7,86-7,95 (m, 3H), 8,01 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,02 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 449 (M+H) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63,01; H, 3,96; N, 6,12. Funnet: 63,04; H, 3,82; N, 5,88.

Eksempel 164

2-(2-Nitrofenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
 20 fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-brom-2-nitro-
 25 benzen istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,307 g, 90,8%). Smp. 236-239 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,24 (s, 3H), 7,12-7,27 (m, 4H), 7,56 (m, 2H), 7,7-8,01 (m, 5H), 8,18 (m, 1H), 8,35 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 466 (M+H) $^+$, 483 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58,78; H, 3,53; N, 8,94. Funnet: C, 58,63; H, 3,54; N, 8,88.

Eksempel 1652-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-brom-3-klor-
 benzen istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,255 g,
 77%). Smp. 232-235 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,23 (s,
 3H), 7,14 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 4H), 7,66
 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,25 (s, 1H). MS (DCI-
 10 NH₃) m/z 455 (M+H)⁺, 472 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₃H₁₆ClFN₂O₃S: C, 60,73; H, 3,55; N, 6,16. Funnet: C,
 60,40; H, 3,43; N, 5,98.

Eksempel 166

15 2-(3-Bromfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
 fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1,3 dibrombenzen
 istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,216 g, 60%).
 Smp. 210-212 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,23 (s, 3H),
 20 7,15 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,69 (m,
 2H), 7,90 (m, 3H), 8,26 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 499
 (M+H)⁺, 519 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆BrFN₂O₃S: C,
 55,32; H, 3,23; N, 5,61. Funnet: C, 55,12; H, 3,12; N,
 5,51.

25 Eksempel 167

2-(4-Cyanofenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 4-brombenzonitril
 30 istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,349 g, 100%).

Smp. 273-278 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,24 (s, 3H), 7,11-7,21 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,88-7,96 (m, 4H), 8,04 (m, 2H), 8,31 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 445 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₆FN₃O₃S: C, 64,71; H, 3,62; N, 9,43. Funnet: C, 64,50; H, 3,53; N, 9,35.

Eksempel 168

2-(5-Metyl-2-tienyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 2-brom-5-metyl-tiofen istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,200 g, 62%). Smp. 219-224 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 2,45 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 6,80 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,89 (m, 2H), 8,33 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺, 458 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₇FN₂O₃S₂: C, 59,99; H, 3,89; N, 6,36. Funnet: C, 59,90; H, 3,91; N, 6,26.

Eksempel 169

2-(3-Bifenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3-brombifenyl istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,28 g, 78%). Smp. 126-134 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,24 (s, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,64 (m, 2H), 7,68-7,79 (m, 3H), 7,92 (m, 3H), 8,27 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 497 (M+H)⁺, 514 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₉H₂₁FN₂O₃S: C, 70,15; H, 4,26; N, 5,64. Funnet: C, 69,91; H, 4,33; N, 5,74.

Eksempel 1702-(3,5-Dimetylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 5-brom-m-xylene
 istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,152 g, 46,5%).
 Smp. 130-134 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,34 (s, 6H),
 3,23 (s, 3H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,21-7,32
 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,29 (s, 1H). MS (DCI-
 10 NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₅H₂₁FN₂O₃S: C, 66,95; H, 4,72; N, 6,25. Funnet: C, 66,81;
 H, 4,57; N, 6,07.

Eksempel 171

15 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

4-(4-Fluorfenylmetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
 pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
 Eksempel 11, utgående fra 2-benzyl-4-(4-fluorfenylmetyl)-5-
 [4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-
 20 benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
 pyridazinon (utbytte: 0,3319 g, 83%).

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 4-(4-fluorfenyl-
 metyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon iste-
 25 denfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
 pyridazinon og idet man anvendte 1-brom-3,4-difluorbenzen
 istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,085 g, 54%).
 Smp. 157-159 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,30 (s, 3H),
 3,88 (bs, 2H), 7,04 (m, 4H), 7,49-7,66 (m, 2H), 7,70 (m,
 30 2H), 7,81 (m, 1H), 8,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 471
 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S·0,25

H₂O: C, 60,69; H, 3,71; N, 5,84. Funnet: C, 6,39; H, 3,76; N, 5,81.

Eksempel 172

5 2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(4-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 4-(4-fluorfenyl-metyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-brom-2-klor-1-fluorbenzen istedenfor 4-jod-1-fluorbenzen (utbytte: 0,110 g, 74%). Smp. 153-156 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,30 (s, 3H), 3,89 (bs, 2H), 7,02-7,07 (m, 4H), 7,59 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 4H), 8,07 (m, 2H), 8,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 15 487 (M+H)⁺, 504 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₇ClF₂N₂O₃S·0,25 H₂O: C, 58,65; H, 3,58; N, 5,64. Funnet: C, 58,41; H, 3,56; N, 5,36.

Eksempel 173

20 2-(2-Tienyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 2-bromtiofen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 98 mg, 40%). Smp. 215-217 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), 7,18 (m, J = 9 Hz, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,75 (d, 25 1H), 7,93 (d, J = 9 Hz), 8,4 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 427 (M+H)⁺, 444 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₅FN₂O₃S₂: C, 59,14; H, 3,54; N, 6,57.

Eksempel 1742-(4-Trifluormetylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-brom-4-tri-
 fluormetylbenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte:
 185 mg, 64%). Smp. 171-173 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-
 d₆) δ 3,25 (s, 3H), 7,18 (t, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,52 (d, J =
 9 Hz 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,93 (s, 4H), 8,32 (s,
 10 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 489 (M+H)⁺, 506 (M+NH₄)⁺. Anal.
 beregnet for C₂₄H₁₆F₄N₂O₃S: C, 59,02; H, 3,3; N, 5,74.
 Funnet: C, 58,75; H, 3,35; N, 5,69.

Eksempel 175

15 2-[4-(1-Pyrroyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-(4-jodfenyl)-
 pyrrol istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 140 mg,
 50%). Smp. 229-231 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s,
 20 3H), 6,3 (t, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,46 (t, 2H)
 7,53 (d, J = 9 Hz 2H), 7,75 (s, 4H), 7,91 (d, J = 9 Hz,
 2H), 8,27 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 486 (M+H)⁺, 504
 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₇H₂₀FN₃O₃S·0,5 H₂O: C,
 66,79; H, 4,15; N, 8,65. Funnet: C, 65,21; H, 4,29; N,
 25 8,12.

Eksempel 1762-(5-Klor-2-tienyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 30 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-brom-5-klor-

tiofen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 225 mg, 93%). Smp. 190-192 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,38 (s, 3H), δ 3,25 (s, 3H), 7,15 (t, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,5 (D, 4H) 7,91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 435 (M+H) $^+$, 452 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 66,35; H, 4,41; N, 6,45. Funnet: C, 66,15; H, 4,37; N, 6,3.

Eksempel 177

2-(4-Metylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-brom-4-metylbenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 79 mg, 31%). Smp. 190-192 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,38 (s, 3H), δ 3,25 (s, 3H), 7,15 (t, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,5 (D, 4H) 15 7,91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 435 (M+H) $^+$, 452 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 66,35; H, 4,41; N, 6,45. Funnet: C, 66,15; H, 4,37; N, 6,3.

Eksempel 178

2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-etyl-1-heksyloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en løsning av 2-etyl-1-heksanol (65 mg, 0,5 mmol) i THF (15 ml) ved romstemperatur ble tilsatt NaH (60% oljesuspensjon) (20 mg, 0,5 mmol), og etter 10 minutter ble 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (193 mg, 0,5 mmol) tilsatt. Den resulterende 25 blanding ble omrørt ved romstemperatur i de neste 2 timer. Reaksjonen ble undertrykket med 10% sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvann, tørket med MgSO_4 og renset ved hjelp av kromatografi (silikagel, 2:1 heksaner-etylacetat) for å tilveie- 30 bringe det ønskede produkt (utbytte: 140 mg, 60%). Smp. 120-122 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,75 (m, 6H), 1,1

(m, 6H), 1,20 (kvintett, $J = 7$ Hz, 2H), 1,44 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 4,30 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 473 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 507 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₅H₂₉FN₂O₄S·0,5 H₂O: C, 62,35; H, 6,27; N, 5,87. Funnet: C, 62,22; H, 6,14; N, 6,22.

Eksempel 179

2-(3-Tienyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3-bromtiofen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 225 mg, 93%). Smp. 200-202 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), 7,15 (t, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,5 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,13 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 427 (M+H)⁺, 444 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₅FN₂O₃S₂: C, 55,07; H, 4,07; N, 6,11. Funnet: C, 54,63; H, 3,47; N, 6,01.

Eksempel 180

2-(3,5-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3,5-difluorbrombenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 250 mg, 96%). Smp. 166-168 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), δ 7,15 (t, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 7,9 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,3 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₅F₃N₂O₃S: C, 60,13; H, 3,31; N, 6,14. Funnet: C, 60,49; H, 3,31; N, 6,03.

Eksempel 1812-(2,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 2,4-difluorbrom-
 benzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 40 mg,
 15%). Smp. 245-247 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,23 (s,
 3H), δ 7,15 (t, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,57 (m,
 2H), 7,75 (m, 1H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H). MS
 10 (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₈H₁₅F₃N₂O₃S: C, 60,52; H, 3,31; N, 6,03.

Eksempel 1822-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3,4-difluorbrom-
 benzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 170 mg,
 70%). Smp. 109-110 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,23 (s,
 3H), δ 7,15 (t, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,59 (m,
 20 4H), 7,83 (m, 1H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H). MS
 (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₃H₁₅F₃N₃O₃S: C, 60,52; H, 3,31; N, 6,14. Funnet 60,60; H,
 3,48; N, 5,89

Eksempel 1832-(3-Furyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3-bromfuran
 istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 175 mg, 73%).
 30 Smp. 239-242 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H),

7,09 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,5 (d, J = 9 Hz 2H), 7,8 (t, 1H) 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,3 (s 1H), 8,58 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 411 (M+H)⁺, 428 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₅F N₂O₄S·0,5 H₂O: C, 61,46; H, 3,68; N, 6,83. Funnet: C, 59,91; H, 3,54; N, 6,54.

Eksempel 184

2-(3-Fluor-4-metoksyfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3-fluor-4-metoksybrombenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 230 mg, 85%). Smp. 97-101 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,5 (m, 4H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,23 (s 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 491 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₈F₂N₂O₄S·0,5 H₂O: C, 61,53; H, 3,87; N, 5,98. Funnet: C, 61,18; H, 4,01; N, 5,58.

Eksempel 185

2-(2-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 2-fluorbrombenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 195 mg, 75%). Smp. 96-103 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,23 (s, 3H), δ 7,15 (t, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,55 (m, 5H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H). MS (ESI) m/z 437 (M-H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆F₂N₂O₃S: C, 63,01; H, 3,68; N, 6,39. Funnet, C, 62,91; H, 4,06; N, 5,99.

Eksempel 1862-[4-(Aminosulfonyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 4-aminosulfonyl-
1-brombenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen. Smp. 213-216
°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), 7,15 (t, 2H),
7,29 (m, 2H), 7,53 (s, 2H) 7,55 (s, 1H), 7,7 (dd, 2H) 7,91
(t, 4H), 7,98 (d, 2H), 8,3 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 499
10 (M+H)⁺, 517 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₈FN₃O₅S₂·0,5
H₂O: C, 55,30; H, 3,63; N, 8,41. Funnet: C, 54,4; H, 3,79;
N, 7,78.

Eksempel 1872-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3-klor-4-fluor-1-
brombenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 320
mg, 78%). Smp. 155-157 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,23
20 (s, 3H), δ 7,15 (t, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,53 (d,
J = 9 Hz, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,9 (d, J = 9
Hz, 2H) 7,96 (m, 1H), 8,27 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 473
(M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₅ClF₂N₂O₃S:
C, 58,42; H, 3,2; N, 5,92. Funnet 58,23; H, 2,87; N, 5,70

Eksempel 1882-(3,5-Diklorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 3,5-diklorbenzen
30 istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 360 mg, 78%).

Smp. 289-294 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,25 (s, 3H),
 δ 7,15 (t, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,51 (d, J = 9 Hz, 4H), 7,75
 (t, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,3 (s, 1H).
 MS (DCI- NH_3) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 507 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet
 5 for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 56,45; H, 3,09; N, 5,72.
 Funnet: C, 55,36; H, 3,00; N, 5,50.

Eksempel 189

2-(4-Fluor-3-metylfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsul- fonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-brom-4-fluor-3-
 metylbenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 275
 mg, 71%). Smp. 168-170 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,3
 (s, 3H), δ 3,25 (s, 3H), 7,15 (t, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,56 (m,
 15 4H), 7,9 (d, 2H), 8,23 (s, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 453
 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 471 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C,
 63,71; H, 4,01; N, 6,01. Funnet: C, 63,53; H, 4,06; N,
 5,92.

Eksempel 190

2-(4-Klor-3-fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsul- fonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon:

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 4-brom-1-klor-2-
 fluorbenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 220
 25 mg, 80%). Smp. 102-110 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,23
 (s, 3H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,51 (d, J =
 5,6 Hz, 2H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,75-7,87 (m, 2H), 7,91 (d,
 J = 5,6 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 1912-(4-Klor-2-fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon:

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 62 idet man anvendte 1-brom-4-klor-2-fluorbenzen istedenfor 1-brom-4-fluorbenzen (utbytte: 65 mg 24%). Smp. 250-260 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,29 (s,
10 1H). MS (APCI+) m/z 473 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₅ClF₂N₂O₃S: C, 58,41; H, 3,19; N, 5,92. Funnet: C, 58,69; H, 3,45; N, 5,78.

Eksempel 1922-(1-Adamantylloksykarbonyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i henhold til prosedyren i Eksempel 11 (200 mg, 0,58 mmol) i CH₂Cl₂ (8 ml) ble fremstilt og omrørt. 1-Adamantylfluorformiat (172 mg, 0,87
20 mmol), dimetylamino pyridin (14 mg, 0,011 mmol) og trietylamin (0,12 ml, 0,87 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (50 ml) og vasket med 10% sitronsyre (50 ml), saltvann (50 ml) og tørket over
25 MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Den resulterende urensede residuum ble renset under anvendelse av flash-kromatografi (SiO₂, idet man eluerte med 15:1 CH₂Cl₂:dietyleter) for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 55 mg, 18%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,66 (bs, 6H), 2,25 (bd, 10H), 3,21
30 (s, 3H), 7,15 (t, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,6 (dd, 2H), 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H). MS (ESI) m/z 521 (M-H)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₅F N₂O₃S₂: C, 64,35; H, 5,20; N, 5,36.

Eksempel 1932-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluorbenzyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon193A. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4,5-diklor-3(2H)-pyridazinon

- 5 2,2,2-Trifluoretylhydrazin (70% løsning i vann, 35,0 g, 0,307 mol) ble behandlet med mukoklorsyre (51,88 g, 0,307 mol) i etanol (300 ml) og oppvarmet under tilbakeløp i 5 timer. Løsningsmiddelet ble konsentrert *in vacuo*. De
- erholdte krystaller ble vasket med vann og lufttørket
- 10 (utbytte: 50 g; 67,5%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,8 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H). MS (DCI-NH_3) m/z 264 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

193B. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-klor-5-hydroksy-3(2H)-pyridazinon

- 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4,5-diklor-3(2H)-pyridazinon (15,0 m
- 15 60,7 mmol) og kaliumkarbonat (10 g, 72,4 mmol.) ble blandet med vann (500 ml) og omrørt under tilbakeløp i 6 timer. TLC (1:1:2 CH_2Cl_2 /heksan/etylacetat) indikerte at alt
- utgangsmaterial var forbrukt.) Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. PH-verdien i reaksjons-
- 20 blandingen ble tilpasset til ca. 4 med saltsyre (15%). Produktet ble ekstrahert med etylacetat (700 ml). Den
- organiske fase ble vasket med saltvann, tørket over vannfritt MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Hydroksyforbindelsen ble erholdt som et
- 25 lysebrunt fast stoff (utbytte: 13,1 g, 94%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,92 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,9 (s, 1H). MS (DCI-NH_3) m/z 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

193C. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-klor-5-(trifluormetyl-sulfonyloksy)-3(2H)-pyridazinon

- 30 Vannfritt Na_2CO_3 (9,04 m, 85,32 mmol) ble anbragt i en 500 ml rundbunnet kolbe, og vannfritt CH_2Cl_2 (200 ml) ble

tilsatt. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C under N₂. Halogenhydroksypyridazinonet fremstilt i Eksempel 193B ble oppløst i CH₂Cl₂ (100 ml) og tilsatt langsomt til kolben og omrørt over natten. Reaksjonen ble langsomt oppvarmet til romstemperatur. (TLC (2: 1 heksaner/etylacetat) indikerte at reaksjonen var fullstendig) Reaksjonen ble undertrykket med H₂O. Den organiske fase inneholdende produktet ble separert, vasket med saltvann og tørket over MgSO₄. Det resulterende filtrat ble konsentrert under redusert trykk. Det urensede produkt ble isolert som er dypt rødbrunt residuum. Rensing under anvendelse av en silikagelkolonne (30:70 etylacetat/pentaner) ga tittelforbindelsen som et mørkt, rødaktig residuum (14,3 m, 70%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,85 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,9 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 378 (M+NH₄)⁺.

193D. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av triflatet fremstilt i Eksempel 193C (1,56 g 4,3 mmol), 4-(metyltio)fenylborsyre (870 mg, 5,16 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (250 mg, 5% mmol) og trietylamin (1,44 ml, 10,32 mmol) i toluen ble oppvarmet under tilbaketrekning i 1 time. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble vasket med vann, deretter saltvann, etterfulgt av tørking over MgSO₄ og filtrering. Filtratet ble konsentrert *in vacuo*. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 92:8 heksaner/etylacetat) for å tilveiebringe det koblete mellomprodukt som et lyst, grønnngult fast stoff (utbytte: 500 mg, 35%). Smp. 130-139 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,55 (s, 3H), 4,87 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

193E. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte det koblete mellomprodukt fremstilt i Eksempel 193D istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 440 mg, 81%). Smp. 221-222 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,33 (s, 3H), 5,10 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 367 (M+H)⁺.

193F. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Magnesiumspon (500 mg) ble anbragt i en tørr 250 ml rundbunnet kolbe. Vannfri eter (20 ml) ble tilsatt under N₂ ved romtemperatur, deretter ble fluorbenzylbromid (3 ml) tilsatt og omrørt. Reaksjonen ble oppvarmet ved 40 °C i 2 timer. All magnesium var forbrukt og ga i en lys brungul løsning. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonet fremstilt i Eksempel 193E ble oppløst i tørt THF (25 ml) og overført til Grignard-løsningen. Blandingen ble oppvarmet i 3 timer. TLC (2:1 heksaner/etylacetat) indikerte at pyridazinon-utgangsmaterialet var forbrukt.) Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur deretter undertrykket med en mettet NH₄Cl-løsning. Produktet ble ekstrahert med etylacetat (250 ml); og det organiske lag ble vasket med mettet NH₄Cl og saltvann. Etylacetat-løsningen ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Produktet ble isolert som et orange residuum. Rensing under anvendelse av en silikagelkolonne (20:80 etylacetat/pentaner) ga tittelforbindelsen som et lyst gult pulver (utbytte: 140 mg, 28%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,13 (s, 3H), 4,85 (m, 2H), 6.,93 (m, 4H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 441

(M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₆F₄N₂O₃S·0,5 H₂O: C, 53,45; H, 3,81; N, 6,23. Funnet C, 53,45; H, 3,81; N, 6,23.

Eksempel 194

5 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksymetyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

194A. 2-(4-Fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon

Mukobromsyre (5,0 g, 19,4 mmol) oppløst i eddiksyre (110 ml) ble behandlet med 4-fluorfenylhydrazin·HCl, og den heterogene blanding ble oppvarmet til tilbakeløp ved en
 10 badtemperatur av 115 °C i 15 timer. Under reaksjonsforløpet ble blandingen en homogen dyp rød løsning, og ved avkjøling til 23 °C ble en krystallinsk felling dannet. Løsningen ble helt i isvann (1000 ml) og omrørt i 20 minutter. De gule/brune krystaller ble avfiltrert, vasket med ytter-
 15 ligere kaldt vann og tørket *in vacuo* for å tilveiebringe 5,8 g (86%) produkt. (J. Het. Chem., 1993, 30, 1501; Heterocykluser 1985, 23, 2603) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-7,41 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 2H), 8,29 (s, 1H). MS (DCI+) m/z 347 (Br⁷⁹Br⁷⁹ M+H)⁺, m/z 349 (Br⁷⁹Br⁸¹ M+H)⁺,
 20 m/z 364 (Br⁷⁹Br⁷⁹ M+NH₄)⁺ og m/z 366 (Br⁷⁹Br⁸¹ M+NH₄)⁺.

194B. 2-(4-Fluorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon

En 23 °C homogen løsning av 2-(4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon (7,18 g, 20,6 mmol) fremstilt ovenfor i tetrahydrofuran (322 ml) ble behandlet med metanol (0,843
 25 ml, 20,8 mmol) og etter 5 minutter med NaH (0,833 g, 20,8 mmol, 60% oljedispersjon). Reaksjonen var eksoterm i flere minutter og fikk deretter fortsette i 8 timer ved 23 °C (Bemerk: flere reaksjoner er fullstendige ved dette punkt). Reaksjonen var ikke fullstendig, og derfor ble temperaturen
 30 hevet til tilbakeløp i ytterligere 4 timer. Reaksjonen var fremdelse ikke fullstendig. Ytterligere 0,1 ekvivalent NaOMe-løsning ble fremstilt i en separat kolbe som ovenfor

med mengdene: 32 ml tetrahydrofuran, 0,084 ml metanol og 83 mg av 60% NaH-oljedispersjon. Denne NaOMe-løsning ble tilsatt med en sprøyte til reaksjonsblandingen avkjølt til 23 °C, og deretter ble temperaturen hevet til tilbakeløps-
 5 temperaturen i 4 timer Reaksjonen var fremdeles ikke fullstendig, og erfor ble en ytterligere 0,1 ekvivalent NaOMe-løsning fremstilt og tilsatt, og reaksjonen ble bragt til tilbakeløp, som ovenfor. Etter 4 timer var reaksjonen fullstendig. Blandingen ble avkjølt til 23 °C og fortynnet
 10 til 2000 ml med vann. Den gule/hvite felling som ble dannet, ble avfiltrert, vasket med ytterligere vann og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe 5,39 g (88%) av produktet. (J. Het. Chem., 1988, 25, 1757) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,13 (s, 3H), 7,30–7,40 (m, 2H), 7,56–7,62 (m,
 15 2H), 8,22 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 299 (Br₇₉ M+H)⁺ og m/z 301 (Br₈₁ M+H)⁺.

194C. 2-(4-Fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 20 beskrevet i Eksempel 6 utgående fra 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-brom-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-(metyltio)benzenborsyre istedenfor 4-fluorbenzenborsyre (utbytte: 70 mg, 61%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,54 (s,
 25 3H), 4,02 (s, 3H), 7,35 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 343 (M+H)⁺.

194D. 2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 idet man anvendte metylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid (utbytte: 0,83 g, 87%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,17 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz,

2H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,82 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 327 (M+H)⁺.

194E. 2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 idet man anvendte 2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 473 mg, 86%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 7,19 (dd, $J = 8,8$, 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 359 (M+H)⁺ og m/z 376 (M+NH₄)⁺.
- 10

194F. 2-(4-Fluorfenyl)-4-brommetyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 15 Til en heterogen, tilbakeløpende løsning av 2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (590 mg, 1,65 mmol) og karbontetraklorid (24 ml) ble hurtig tilsatt N-bromsuccinimid (utbytte: 308 mg, 1,73 mmol) etterfulgt av benzoylperoksid (12 mg, 0,05 mmol). Etter 1 time var reaksjonen nesten 50% fullstendig. Ytterligere benzoylperoksid (12 mg, 0,05 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble undersøkt etter ytterligere 1 time. Reaksjonen var fremdeles ikke fullstendig, og derfor ble mer benzoylperoksid (4 mg, 0,017 mmol) tilsatt. Etter 30 minutter var reaksjonen fullstendig. Blandingen ble avkjølt til 23 °C og fortynnet med etylacetat. Acetatløsningen ble vasket med mettet NaHCO₃, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*.
- 25
- 30 Residuet ble kromatografert (flash-silikagel, etylacetat/-heksaner, gradient 1:1 til 4:1) for å tilveiebringe produktet (utbytte: 530 mg, 74%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,16 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,20 (dd, $J = 8,8$, 8,8 Hz, 2H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,86

(s, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 437 (M+H)⁺.

194G. 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksymetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 Til en homogen løsning av 2-(4-fluorfenyl)-4-brommetyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt ovenfor, (107 mg, 0,246 mmol) og 4-fluorfenol (30,3 mg, 0,270 mmol) oppløst i aceton (4 ml) ble tilsatt pulverisert K₂CO₃ (37,3 mg, 0,270 mmol). Blandingen ble omrørt ved 23
10 °C i 2 timer, filtrert gjennom et lag av Celite® og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (flash-silikagel, etylacetat/heksaner 3:2) for å tilveiebringe produktet (utbytte: 83 mg, 72%). Smp. 65-80 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,12 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,78-6,86 (m, 2H),
15 6,91-7,00 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 469 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₈F₂N₂O₄S: C, 61,53; H, 3,87; N, 5,97. Funnet: C, 61,22; H, 3,63; N, 5,64.

20

Eksempel 195

2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluorfenoksymetyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194G idet man anvendte 3-fluorfenol
25 istedenfor 4-fluorfenol (utbytte: 94 mg, 88%). Smp. 142-144 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,12 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 6,49-6,56 (m, 1H), 6,60-6,73 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 469 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
30 C₂₄H₁₈F₂N₂O₄S: C, 61,53; H, 3,87; N, 5,97. Funnet: C, 61,20; H, 3,92; N, 5,86.

Eksempel 1962-(4-Fluorfenyl)-4-fenoksymetyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 294G idet man anvendte fenol
 istedenfor 4-fluorfenol (utbytte: 67 g, 93%). Smp. 42-75
 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,28 (s, 3H), 4,92 (s, 2H),
 6,83-6,90 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H),
 7,35-7,44 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,81-7,88 (m, 2H),
 10 8,02-8,08 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺.

Eksempel 1972-(4-Fluorfenyl)-4-(t-butyliometyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En 0 °C løsning av 2-(4-fluorfenyl)-4-brommetyl-5-[4-
 15 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonet fremstilt i
 Eksempel 194F (92,5 mg, 0,212 mmol) i aceton (2,5 ml) ble
 behandlet med NaI (35 mg, 0,233 mmol), og etter 5 minutter
 ble kjølebadet fjernet, og reaksjonen ble oppvarmet til 23
 °C. Etter 30 minutter var omdannelsen til 2-(4-fluorfenyl)-
 20 4-jodmetyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 fullstendig (tynnskiktskromatografi, etylacetat/heksaner
 4:1). NaBr og gjenværende NaI ble avfiltrert gjennom en
 pute av Celite®. Ytterligere aceton (2 ml) ble tilsatt
 sammen med 2-metyl-2-propantiol (20,5 mg, 0,227 mmol), og
 25 løsningen ble avkjølt til 0 °C før tilsetning av Ag₂CO₃ (63
 mg, 0,227 mmol). Etter 5 minutter ble kjølebadet fjernet,
 og løsningen ble oppvarmet til 23 °C i 5 timer. Reaksjons-
 blandingen ble filtrert gjennom Celite® og konsentrert *in*
vacuo. Residuet ble kromatografert (flash-silikagel, etyl-
 30 acetat/heksaner gradient 1:1 til 3:2) for å tilveiebringe
 produktet (utbytte: 57 mg, 60%). Smp. 50-70 °C. ¹H NMR (300
 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 3,14 (s, 3H), 3,65 (s, 2H),
 7,13-7,21 (m, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,84

(d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₃FN₂O₃S₂: C, 59,17; H, 5,19; N, 6,27. Funnet: C, 59,48; H, 5,36; N, 5,90.

Eksempel 198

5 2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-metylpropyltiometyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 197 idet man anvendte 2-metyl-1-propantiol istedenfor 2-metyl-2-propantiol (utbytte: 66 mg, 70%). Smp. 45-60 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,67-1,82 (m, 1H), 2,62 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,2, 8,2$ Hz, 2H), 7,62-7,71 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₃FN₂O₃S₂: C, 59,17; H, 5,19; N, 6,27. Funnet: C, 59,35; H, 5,25; N, 6,05.

Eksempel 199

2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved følgende reaksjonssekvenser. Mukobromsyre og 4-fluorfenylhydrazin-hydroklorid ble omsatt for å tilveiebringe 2-(4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon ifølge prosedyren i Eksempel 194A. Dibrom-intermediatet ble omsatt i henhold til prosedyren beskrevet i Eksempel 194B, idet man anvendte isopropanol istedenfor metanol, for å selektivt reagere i 4-stillingen og tilveiebringe 2-(4-fluorfenyl)-4-(2-propoksy)-5-brom-3(2H)-pyridazinon.

5-Brom-forbindelsen ble koblet til 4-(metyltio)fenylborsyre i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 435 mg, 53,9%). Smp.

135-137 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 2,55 (s, 3H), 5,26 (sept, $J = 6$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,95 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 371 (M+H) $^+$.

Eksempel 200

2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfidforbindelsen fremstilt i Eksempel 199 ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 240 mg, 92%). Smp. 160-162 °C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,30 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 3,41 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,77 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,19 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,31 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 403 (M+H) $^+$, 420 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 59,70; H, 4,73; N, 6,97. Funnet: C, 59,40; H, 4,86; N, 6,69.

Eksempel 201

2-(3-Klorfenyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3-Klorfenyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 199 idet man anvendte 3-klorfenylhydrazinhydroklorid istedenfor 4-fluorfenylhydrazinhydroklorid, i det først trinn. Det resulterende metylsulfid ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 260 mg, 80%). Smp. 134-136 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 3,13 (s, 3H), 5,48 (sept, $J = 6$ Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 7,59 (dt, $J = 7$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,84 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS

(DCI-NH₃) m/z 419 (M+H)⁺, 436 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₉ClN₂O₄S: C, 57,42; H, 4,55; N, 6,70. Funnet: C, 57,08; H, 4,59; N, 6,44.

Eksempel 202

5 2-(3-Fluorfenyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfidmellomproduktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 199 idet man anvendte 3-fluorfenylhydrazin hydroklorid istedenfor 4-fluorfenyl-
 10 hydrazin hydroklorid i det første trinn. Den resulterende metylsulfidforbindelse ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 290 mg, 72%). Smp. 110-112 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, J = 6 Hz, 6H), 3,11 (s, 3H),
 15 5,47 (sept, J = 6 Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 403 (M+H)⁺, 447 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₉FN₂O₄S: C, 59,70; H, 4,73; N, 6,97. Funnet: C, 59,54; H, 4,87; N, 6,70.

20 Eksempel 203

2-(3-Bromfenyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfidmellomproduktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 199 idet man anvendte 3-
 25 bromfenylhydrazin hydroklorid istedenfor 4-fluorfenylhydrazin hydroklorid. Det resulterende metylsulfidforbindelse ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 75 mg, 77,6%). Smp. 130-132 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, J = 6 Hz, 6H), 3,15 (s, 3H), 5,48 (sept, J = 6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,55 (br d, J = 7 Hz, 1H), 7,65 (br d, J = 7 Hz, 1H), 7,79-7,87 (m, 1H), 7,83 (d,

$J = 9 \text{ Hz, 2H}$), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9 \text{ Hz, 2H}$). MS (DCI- NH_3) m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 480 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Anal. beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 51,84; H, 4,10; N, 6,05. Funnet: C, 51,95; H, 4,18; N, 5,74.

5

Eksempel 204

2-(2,5-Difluorfenyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(2,5-Difluorfenyl)-4-(2-propoksy)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 199idet man anvendte 2,5-difluor-fenylhydrazin hydroklorid istedenfor 4-fluorfenylhydrazin-hydroklorid.

Den resulterende metylsulfidforbindelse ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveie-bringe tittelforbindelsen (utbytte: 390 mg, 90%). Smp. 161-164 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (d, $J = 6 \text{ Hz, 6H}$), 3,12 (s, 3H), 5,55 (sept, $J = 6 \text{ Hz, 1H}$), 7,12-7,29 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 9 \text{ Hz, 2H}$), 7,92 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 9 \text{ Hz, 2H}$). MS (DCI- NH_3) m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 438 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Anal. beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 55,94; H, 4,31; N, 6,53. Funnet: C, 55,86; H, 4,19; N, 6,38.

Eksempel 205

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved følgende reaksjons-sekvenser. Mukobromsyre og 3-klor-4-fluorfenylhydrazin-hydroklorid ble omsatt for å tilveiebringe 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194A. Mellomproduktet ble selektivt omsatt i 4-stillingen med isobutanol og en base for å tilveiebringe 2-(4-fluorfenyl)-4-[1-(2-metylprop-

oksy)]-5-brom-3(2H)-pyridazinon i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194B. 5-Brom-forbindelsen ble koblet til 3-fluor-4-(metyltio)fenylborsyre fremstilt i Eksempel 194C i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6 for å fremstille mellomproduktet metylsulfid. Sulfidforbindelsen ble oksidert til ovennevnte metylsulfon i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 (utbytte: 810 mg, 83,8%). Smp. 142-144 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,95 (sept, J = 6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,37 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,75 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,10 (t, J = 9 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 206

JR27 JR 283100

15 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-metyl-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

206A. 2-Metyltioanisol

En løsning av 2-bromtioanisol (10,53 g, 52 mmol) i tetrahydrofuran (173 ml) ble fremstilt og avkjølt til -78 °C. n-BuLi (21,8 ml, 54,5 mmol, 2,5 M løsning i heksaner) ble 20 langsomt tilsatt langs reaksjonskarets indre vegg. Den resulterende lysegule løsning ble omrørt i 30 minutter før metyljodid (8,10 g, 57,1 mmol) fortynnet med tetrahydrofuran (6 ml) ble langsomt tilsatt langs reaksjonskarets 25 indre vegg. Blandingen ble omrørt i ytterligere 30 minutter ved -78 °C. Kjølebadet ble fjernet, og blandingen ble omrørt i 1 time. Løsningen ble avkjølt til 0 °C, og en mettet vandig NH₄Cl-løsning ble tilsatt. Den resulterende løsning ble ekstrahert flere timer med etylacetat, og de 30 kombinerte acetatlag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (flash-silikagel, etylacetat/heksaner 1:19) for å tilveiebringe produktet (utbytte: 6,74 g, 94%). ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 3H).

206B. 4-Brom-2-metyltioanisol.

Til en 0 °C løsning av 2-metyltioanisol (0,50 g, 3,57 mmol) i metylenklorid (40 ml) ble tilsatt pulverisert Fe (20 mg, 0,36 mmol) etterfulgt av dråpevis tilsetning av brom (0,58 g, 3,54 mmol). Etter 30 minutter var utgangsmaterialet blitt forbrukt (tynnskiktskromatografi, heksaner). Over-

skuddet av brom ble undertrykket ved tilsetning av en

løsning av NaHSO₃ og omrøring i flere minutter. Metylen-

kloridlaget ble separert, og den vandige fase ble ekstra-

hert med ytterligere metylenklorid. Den kombinerte metylen-

kloridløsning ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsent-

rert *in vacuo*. Den resulterende olje ble kromatografert

(flash-silikagel, etylacetat/heksaner 1:49) for å tilveie-

bringe produktet (utbytte: 0,74 g, 96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H).

206C. 3-Metyl-4-(metyltio)benzenborsyre.

3-Metyl-4-(metyltio)benzenborsyre ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 1, idet man anvendte 4-brom-2-(metyltio)anisol istedenfor 4-bromtioanisol (utbytte: 5,3 g, 67%). Smp. 208-210 °C. ¹H NMR 2,28 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

206D. 2-(3,4-Difluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194A, idet man anvendte 3,4-difluorfenylhydrazin·HCl istedenfor 4-fluorfenylhydrazin·HCl (utbytte: 39 g, 78%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,30 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 382 (M+NH₄)⁺.

206E. 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194B, idet man anvendte 2-(3,4-di-
 5 fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 15 mg, 88%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,14 (s, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 8,24 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺ og m/z 334 (M+NH₄)⁺.

10 206F. 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-metoksy-5-[3-metyl-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-brom-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 3-metyl-4-(metyltio)benzenborsyre istedenfor 4-fluorbenzenborsyre (utbytte: 2,0 g, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,39 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 1H),
 15 7,92 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 375 (M+H)⁺.

206G. 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-metyl-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-metyl-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228, utgående fra 2-(3,4-di-
 25 fluorfenyl)-4-metoksy-5-[3-metyl-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-fluorfenylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid (utbytte: 330 mg, 56%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 6,90-7,03 (m, 6H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 8,02 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 439 (M+H)⁺.

206H. 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-metyl-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-metyl-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 251 mg, 82%) Smp. 80-100 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,59 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 7,13-7,34 (m, 5H), 7,45 (s, 1H), 7,52-7,69 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 8,27 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 471 (M+H)⁺ og m/z 488 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S: C, 61,27; H, 3,64; N, 5,95. Funnet: C, 61,53; H, 3,92; N, 5,67.

Eksempel 207

15 2-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluorfenoksymetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

207A. 2-(3-Klorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194A, idet man anvendte 3-klorfenylhydrazin·HCl istedenfor 4-fluorfenylhydrazin·HCl (utbytte: 24,8 g, 88%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53-7,57 (m, 3H), 7,67-7,70 (m, 1H), 8,29 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 365 (M+H)⁺ og m/z 382 (M+NH₄)⁺.

207B. 2-(3-Klorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon.

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194B, idet man anvendte 2-(3-klorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 12,4 g, 95%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,21 (s, 3H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,73-7,76 (m, 1H), 8,28 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺ og m/z 334 (M+NH₄)⁺.

207C. 2-(3-Klorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6 utgående fra 2-(3-klorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-brom-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-(metyltio)benzenborsyre istedenfor 4-fluorbenzenborsyre (utbytte: 3,3 g, 68%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,54 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,50-7,64 (m, 5H), 7,73-7,77 (m, 1H), 8,18 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 359 (M+H)⁺.

207D. 2-(3-Klorfenyl)-4-metyl-5-[3-metyl-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

2-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-metyl-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3-klorfenyl)-4-metoksy-5-[3-metyl-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-fluorfenylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid (utbytte: 180 mg, 94%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 7,28-7,45 (m, 6H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,82 (s, 1H). MS (APCI⁺) m/z 343 (M+H)⁺ og m/z 360 (M+NH₄)⁺.

207E. 2-(3-Klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 125 mg, 67%). Smp. 164-168. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,23 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 7,37-7,46 (m, 2H),

7,61 (m, 3H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 343 (M+H)⁺ og m/z 360 (M+NH₄)⁺.

207F. 2-(3-Klorfenyl)-4-brommetyl-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 2-(3-Klorfenyl)-4-brommetyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194F, idet man anvendte 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 90 mg, 99%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,13 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,66 (ddd, J = 2,4, 2,4, 7,2 Hz, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 453 (M+H)⁺ og m/z 470 (M+NH₄)⁺.

15 207G. 2-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluorfenoksymetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194G, idet man anvendte 2-(3-klorfenyl)-4-brommetyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-brommetyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 30 mg, 31%). Smp. 50-80 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,11 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,78-6,85 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,64 (ddd, J = 7,5, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,71-7,77 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 485 (M+H)⁺.

Eksempel 208

2-(3-Klorfenyl)-4-(benzoyloksymetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 207 idet man anvendte benzosyre iste-

denfor 4-fluorfenol (utbytte: 33 mg, 34%). Smp. 50-70 °C.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,00 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,36-
 7,48 (m, 4H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,75-
 7,78 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,02 (d, J =
 5 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 495 (M+H)⁺.

Eksempel 209

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 10 beskrevet i Eksempel 193 idet man anvendte 1-brom-4-metyl-
 pentan istedenfor 4-fluorbenzylbromid (utbytte: 80 mg, 19%).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81 (d, J = 7,5 Hz, 6H),
 1,3-1,6 (m, 3H), 2,52 (m, 2H), 3,14 (3 H, s) 4,85 (q, J = 9
 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 9 Hz, 2H) 7,67 (s, 1H), 8,1 (d, J = 9
 15 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃), m/z 403 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
 C₁₈H₂₁F₃N₂O₃S·0,25 H₂O: C, 53,12; H, 5,32; N, 6,88. Funnet
 C, 52,90; H, 5,14; N, 6,43.

Eksempel 210

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluor-3-metylphenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

210A. Fremstilling av borsyre:

2-Fluortoluen-5-brom (6 g, 31,7 mmol) ble oppløst i tørt
 THF (50 ml) og avkjølt til -78 °C under N₂. n-BuLi (14 ml,
 2,5M løsning i THF) ble tilsatt langsomt under anvendelse
 25 av en tørr sprøyte. Blandingen ble uklar. Reaksjons-
 blandingen ble omrørt i 40 minutter ved -78 °C. Triiso-
 propylborat (22 ml, 95 mmol) ble langsomt tilsatt under
 omrøring. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til roms-
 temperatur. Omrøringen fortsatte i ytterligere 2 timer. En
 30 lysegul, uklar løsning ble dannet. (TLC (1:2 etylacetat/-
 heksaner) indikerte at utgangsmaterialet var forsvunnet.)

Reaksjonen ble undertrykket ved tilsetning av 10% vandig NaOH (200 ml). Etter omrøring i 45 minutter ble 10% sitronsylreløsning (300 ml) tilsatt inntil, pH ~5,0. Produktet ble ekstrahert med etylacetat (500 ml). Den organiske fase ble vasket med saltvann og tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe et hvitaktig fast stoff (utbytte: 4,1 g, 84%).

210B. Suzuki-kobling:

Borsyren (231 mg, 1,5 mmol), fremstilt i eksempel 210A, 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (500 mg, 1,36 mmol), tetrakis-(trifenylfosfin)-palladium(0) (47 mg, 0,041 mmol) og CsF (413 mg, 2,72 mmol) ble omrørt under tilbakesløp i DME (20 ml) under N₂ i 5 timer. TLC (1:1 heksaner/etylacetat) indikerte at alt utgangsmateriale var forbrukt. De flyktige stoffer ble fjernet *in vacuo*. Residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo*. Et hvitaktig pulver ble erholdt (utbytte: 275 mg, 46%). Smp. 88-91 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, en blanding av rotamerer) δ 2,2, 2,25 (2d, J = 1,5 Hz, 3H) 3,05, 3,09 (2 s, 3H) 4,78-4,92 (m, 2H) 6,61-6,8 (m, 1H) 6,82-6,98 (m, 1H) 7,35 (d, J = 9 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 9 Hz, 1H) 7,86-8,09 (m, 4H). MS (DCI-NH₃), m/z 441 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₆F₄N₂O₃S·0,5 H₂O: C, 53,45; H, 3,81; N, 6,23. Funnet C, 53,17; H, 3,65; N, 5,88.

Eksempel 211

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3,5-diklorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (150 mg, 0,409 mmol) (Eksempel 193E) ble oppløst i vannfritt DME (8 ml) og oppvarmet til tilbakesløp med 3,5-dimetylbenzenborsyre i nærvær av CsF (150 mg, 0,98

mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium (17,38 mg, 0,015 mmol) i 6 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (100 ml). Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og inndampet *in vacuo*. Forbindelsen ble renset på en silikagelkolonne, idet man eluerte med 30% etylacetat i pentaner, for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 110 mg, 58%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (s, 3H), 4,88 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 1,5 Hz, 9 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 496 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₃Cl₂F₃N₂O₃S: C, 47,81; H, 2,75; N, 5,87. Funnet: C, 47,77; H, 2,75; N, 5,65

Eksempel 212

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-etoksyfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 211 (idet man anvendte 3-etoksyfenylborsyre i 3,5-dimetylbenzenborsyre (utbytte: 155 mg, 86%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,88 (q, J = 9 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,5 Hz, 9 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 470 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₉Cl₂F₃N₂O₄S: C, 55,75; H, 4,23; N, 6,19. Funnet: C, 55,62; H, 4,30; N, 5,99

Eksempel 213

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-trifluormetylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 211 idet man anvendte 4-(trifluor-

metyl)benzenborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre (utbytte: 85 mg, 44%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,08 (s, 3H), 4,90 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 9$ Hz, 4H), 7,58 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 9$ Hz, 3H). MS (DCI- NH_3) m/z 494 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 50,42; H, 2,96; N, 5,88. Funnet: C, 50,20; H, 3,02; N, 5,70

Eksempel 214

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 211 idet man anvendte 3-nitrobenzenborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre (utbytte: 40 mg, 22%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (s, 3H), 4,92 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 471 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5 \text{ EtOAc}$: C, 50,70; H, 3,64; N, 8,44. Funnet: C, 50,61; H, 3,58; N, 8,53

Eksempel 215

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-metylphenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 211 idet man anvendte 2-metylbenzenborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre (utbytte: 45 mg, 27%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,05, 2,12 (2s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,75-5,05 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,03-7,25 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 440 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 55,10; H, 4,27; N, 6,42. Funnet: C, 55,17; H, 4,18; N, 6,10

Eksempel 2162-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-vinylfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 211 idet man anvendte 4-vinylbenzen-
borsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre (utbytte: 56
mg, 32%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,06, 3,08 (2s, 3H),
4,78-4,95 (m, 2H), 5,30 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 5,65, 5,75 (2d, J
= 18 Hz, 1H), 6,58-6,92 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 6H), 7,75-8,08
10 (m, 3H). MS (DCI- NH_3) m/z 452 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for
 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 58,06; H, 3,94; N, 6,45. Funnet: C,
57,82; H, 4,01; N, 6,09

Eksempel 2172-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 211 idet man anvendte 3-trifluormetyl-
benzenborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre (utbytte:
120 mg, 63%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,03, 3,08 (2s, 3H),
20 4,75-4,98 (m, 2H), 7,30-7,60 (m, 6H), 7,75-8,10 (m, 3H). MS
(DCI- NH_3) m/z 494 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for
 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 50,42; H, 2,96; N, 5,88. Funnet: C,
50,38; H, 2,97; N, 5,74

Eksempel 2182-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-fluor-4-metoksyfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 211 idet man anvendte 3-fluor-4-
metoksybenzenborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre
30 (utbytte: 32 mg, 18%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05, 3,09

(2s, 3H), 3,85, 3,87 (2s, 3H), 4,78-4,90 (m, 2H), 6,60-7,10 (m, 3H), 7,30-8,15 (m, 5H). MS (DCI-NH₃) m/z 474 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₆F₄N₂O₄S·0,5 H₂O: C, 51,61; H, 3,68; N, 6,01. Funnet: C, 51,52; H, 3,65; N, 5,93

5

Eksempel 219

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-fluor-4-metylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 211 idet man anvendte 3-fluor-4-metylbenzenborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre (utbytte: 58 mg, 33%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,21, 2,25 (2d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,50, 3,55 (2s, 3H), 4,75-4,95 (m, 2H), 6,56-7,15 (m, 3H), 7,30-8,10 (m, 5H). MS (DCI-NH₃) m/z 458 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₆F₄N₂O₃S·0,5 H₂O: C, 53,45; H, 3,81; N, 6,23. Funnet: C, 53,14; H, 3,80; N, 5,97

Eksempel 220

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3,5-difluor-4-metoksyfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 211 idet man anvendte 3,5-difluor-4-metoksybenzenborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,9, 3,1 (2s, 3H), 3,92, 4,01 (2s, 3H), 4,78-4,95 (m, 2H), 6,25-6,80 (m, 1H), 7,30-7,5 (m, 2H), 7,7-8,15 (m, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 492 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₅F₅N₂O₄S: C, 50,64; H, 3,19; N, 5,90. Funnet: C, 50,542; H, 3,41; N, 5,67

Eksempel 2212-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(1,3-dihydro-1-okso-5-isobenzofuranyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 6-Bromftalid (300 mg, 1,40 mmol, Teppema et al Recl. Trav. Chim. Pays-Bays, 1923, 42, 47) og heksametylditin (326 µl, 1,55 mmol) ble oppløst i toluen (5 ml), avgasset med en nitrogenstrøm i 5 minutter, behandlet med (Ph₃P)₄Pd (79 mg) og oppvarmet under tilbaketilgang i 1 time. Reaksjonen ble avkjølt og renset direkte ved hjelp av kromatografi på en Biotage 40S-kolonne (forhåndsbehandlet med heksan-TEA 400:1 deretter skylt med heksan) eluert med 4:1 heksan-etylacetat. Produktfraksjonene ble slått sammen og inndampet for å tilveiebringe mellomproduktet, 6-(trimetyl-tinn)ftalid (utbytte: 362 mg, 87%).
- Tinnreagenset (180 mg, 0,61 mmol), fremstilt ovenfor og 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 193E, (223 mg, 0,61 mmol) ble oppløst i tørt toluen (10 ml), avgasset med en nitrogenstrøm i 5 minutter, behandlet med (Ph₃P)₄Pd (34 mg) og oppvarmet under tilbaketilgang i 1 dag. Reaksjonen ble avkjølt og renset direkte ved hjelp av kromatografi på en Biotage 40S-kolonne eluert med 4:1 heksan-etylacetat. Produktfraksjonene ble slått sammen og inndampet for å tilveiebringe tittelforbindelsen sammen med 4-(1,3-dihydro-1-okso-6-isobenzofuranyl)-isomeren i et 9:1-forhold.
- Ytterligere manipulasjoner for å forsøke å fjerne den mindre isomer (dvs. kromatografi, omkrystallisering fra etylacetat-heksan) slo feil (utbytte: 176 mg, 62%). Smp. 237-239 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 4,91 (q, J = 8 Hz, 2H), 5,30 (s, 2 H, hovedisomer), 5,33 (s, 2 H, bi-isomer), 7,20 (dd, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 482 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₅F₃N₂O₅S: C, 54,31; H, 3,26; N, 6,03. Funnet: C, 54,15; H, 3,12; N, 5,76.

Eksempel 2222-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En suspensjon av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metyl-
5 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (200 mg, 0,546 mmol),
fremstilt ifølge metoden i Eksempel 193E, i THF (27 ml) ble
avkjølt til -78 °C. En løsning av isopropenylmagnesium-
bromid (2,8 ml, 0,5 M i THF, Aldrich) ble tilsatt.
Reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 30
10 minutter. Reaksjonen ble undertrykket ved 0 °C ved til-
setning av mettet ammoniumkloridløsning og fordelt mellom
etylacetat og ytterligere ammoniumkloridløsning. Det
organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over natrium-
sulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å
15 tilveiebringe et rødbrunt fast stoff. Det urensede material
ble oppløst i metylenklorid og adsorbert på silikagel (2
g). Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, det
adsorberte silikagel ble lagt over en Extract-Clean
Cartridge® (Alltech, pakking: 5 g silikagel), og patronen
20 ble eluert med en heksan/acetone-trinnvis gradient
bestående av 40 ml av følgende blandinger: heksan, 8:1
heksan/acetone, 4:1, 2:1 og 1:1. Fraksjoner inneholdende
det ønskede produkt ble slått sammen, konsentrert og
ytterligere renses under anvendelse av HPLC (Technikrom
25 Kromasil 60-5sil-kolonne, 20 mm x 25 cm). Kolonnen ble
eluert med en lineær gradient bestående av 30% etylacetat/-
heksan til 100% etylacetat ved 10 ml/min over 50
minutter. Fraksjoner inneholdende tittelproduktet ble slått
sammen og konsentrert under redusert trykk for å tilveie-
30 bringe et lysegult fast stoff (utbytte: 99,3 mg, 49%). Smp.
192-195 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 17,4 Hz,
2H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J = 17,4 Hz), 5,23 (br s,
1H), 4,84 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). MS (DCI-NH₃)
m/z 373 (M+H)⁺, m/z 390 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
35 C₁₆H₁₅F₃N₂O₃S: C, 51,61; H, 4,06; N, 7,52. Funnet: C,
51,72; H, 4,24; N, 7,35.

Eksempel 2232-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-buten-2-yl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
 5 Eksempel 222 idet man anvendte 1-metyl-1-propenylmagnesium-
 bromid istedenfor isopropenylmagnesiumbromid for å tilveie-
 bringe en blanding av geometriske isomerer (~3:1-forhold)
 som et hvitaktig fast stoff (utbytte: 44,8 mg, 21%). Smp.
 175-180 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 18,0 Hz,
 10 1,5H), 8,01 (d, J = 18,0 Hz, 0,5H), 7,29 (s, 0,75H), 7,28
 (s, 0,25H), 7,56 (d, J = 17,4 Hz, 1,5H), 7,51 (d, J = 17,4
 Hz, 0,5H), 5,55 (m, 0,75H), 5,33 (m, 0,25H), 5,86 (q, J =
 17,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 2,25H), 3,11 (s, 0,75H), 2,88 (m,
 2H), 2,85 (m, 1H), 1,27 (m, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 387
 15 (M+H)⁺, m/z 404 (M+NH₄)⁺, m/z 421 (M+2NH₄-H)⁺. Anal.
 beregnet for C₁₇H₁₇F₃N₂O₃S: C, 52,85; H, 4,43; N, 7,25.
 Funnet: C, 53,16; H, 4,68; N, 6,92.

Eksempel 224

20 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metyl-
 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

224A. 3-Fluorbenzylmagnesiumbromid.

3-Fluorbenzylbromid (613 µL, 5 mmol), etterfulgt av dibrom-
 etan (10 µl), ble tilsatt dråpevis til en ovns-tørket kolbe
 inneholdende små biter av magnesiumbånd (134 mg, 5,5 mmol)
 25 og dietyleter (12 ml). Gassutvikling ble iaktatt etter-
 fulgt av forsiktig tilbakeløp av eteren. Reaksjonen ble
 omrørt inntil gassutviklingen opphørte, og mesteparten av
 magnesiumet var oppløst. Den resulterende lysegule løsning
 av 3-fluorbenzylmagnesiumbromid ble brukt direkte i neste
 30 reaksjon.

224B. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

En suspensjon av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (200 mg, 0,546 mmol),
 5 fremstilt ifølge metoden i Eksempel 193E, i THF (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av 3-fluorbenzylmagnesium-bromid (4,0 ml, ~0,42 M i dietyleter), fremstilt ovenfor, ble tilsatt. Reaksjonsblandingene ble omrørt ved 0 °C i 3 timer, reaksjonen ble undertrykket ved tilsetning av mettet
 10 ammoniumkloridløsning og fordelt mellom etylacetat og ytterligere ammoniumkloridløsning. Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en gul olje. Det urensede material ble oppløst i metylenklorid og
 15 adsorbert på silikagel (2 g). Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, silikagelen med produktet adsorbert ble lagt over en Extract-Clean Cartridge® (Alltech, pakking: 10 g silikagel) og patronen ble eluert med en
 trinnvis heksaner/acetongradient bestående av 60 ml hver av
 20 følgende blandinger: heksaner, 8:1 heksaner/acetone, 4:1, 2:1 og 1:1. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble slått sammen, konsentrert og videre renset under anvendelse av HPLC (Technikrom Kromasil 60-5 sil silicen-kolonne, 20 mm x 25 cm). Kolonnen ble eluert med en lineær gradient
 25 bestående av 30% etylacetat/hexaner til 100% etylacetat ved 10 ml/min. i 50 minutter. Fraksjoner inneholdende tittelproduktet ble slått sammen og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe et lysegult fast stoff (utbytte: 130,9 mg, 54%). Smp. 58-62 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (br d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,68 (br d, J = 18,6 Hz, 1H), 4,86 (q, J = 17,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,12 (s, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 441 (M+H)⁺, m/z 458 (M+NH₄)⁺, m/z 475 (M+2NH₄-H)⁺. Anal.
 35 beregnet for C₂₀H₁₆F₄N₂O₃S: C, 54,54; H, 3,66; N, 6,36. Funnet: C, 54,52; H, 3,81; N, 6,17.

Eksempel 2252-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(1-cykloheksenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon225A. 1-Cykloheksenyltriflate.

5 n-Butyllitium (2,5M i heksaner, 2,20 ml, 5,50 mmol) ble
tilsatt til en løsning av diisopropylamin (0,77 ml, 5,50
mmol) i THF (20 ml) ved -78 °C. Den resulterende lysegule
løsning ble oppvarmet til 0 °C i 30 minutter, deretter ble
den avkjølt til -78 °C. Cykloheksanon (0,52 ml, 5,0 mmol)
10 ble tilsatt, og den nesten farveløse løsning ble oppvarmet
til 0 °C i 1 time. N-Fenyltrifluormetansulfonimid (1,79 g,
5,5 mmol) ble tilsatt som et fast stoff. Løsningen ble
omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen
ble deretter fordelt mellom dietyleter og mettet natrium-
15 bikarbonat løsning. Eterlaget ble vasket med vann, deretter
saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsent-
rert under redusert trykk. Det urensede material ble rensed
by flash-kromatografi (20:1 heksaner/etylacetat) for å til-
veiebringe triflatet som en lysegul olje (utbytte: 0,73 g,
20 64%).

225B. 1-Cykloheksenyltrimetyltinn.

En løsning av 1-cykloheksenyltriflat (412 mg, 1,79 mmol),
fremstilt ifølge metoden i Eksempel 225A og LiCl (380 mg,
8,95 mmol) i THF (9 ml) ble avoksygenert ved å boble en
25 strøm av N₂ gjennom løsningen. Heksametylditin (339 µl,
1,61 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (414 mg,
0,36 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsløsningen ble oppvarmet
under tilbakesløp i 12 timer. Reaksjonsløsningen ble avkjølt
til romtemperatur og fordelt mellom dietyleter og mettet
30 natriumbikarbonatløsning. Eterlaget ble vasket med vann,
deretter saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og
konsentrert under redusert trykk. Det urensede material ble
oppløst i heksaner (1 ml) og overført til en Extract-Clean

Cartridge® (Alltech, pakking: 10 g silikagel) som var blitt fuktet med 10% trietylamin i heksaner. Patronen ble eluert med heksaner, og fraksjoner inneholdende triflatet ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 1-cykloheksenyltrimetyltinn som en klar olje (utbytte: 150 mg, 34%).

225C. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(1-cykloheksenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

En løsning av 1-cykloheksenyltrimetyltinn (150 mg, 0,61 mmol), fremstilt ifølge metoden i Eksempel 225B og 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (172 mg, 0,47 mmol), fremstilt ifølge metoden i Eksempel 193E, i vannfritt N-metylpyrrolidinon (1 ml) ble avoksygenert med nitrogen. Diklorbis(trifenylfosfin)-palladium(II) (6,6 mg, 0,009 mmol) og [1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocen] diklorpalladium(II) (7,7 mg, 0,009 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom dietyleter og vann. Eteren ble vasket med to ytterligere porsjoner vann, deretter saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det urensede material ble oppløst i aceton og adsorbert på silikagel (1 g). Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, det adsorberte silikagel ble lagt over en Extract-Clean Cartridge® (Alltech, pakking: 10 g silikagel), og patronen ble eluert med en trinnvis heksaner/acetongradient bestående av følgende blandinger: heksaner (60 ml), 8:1 heksaner/aceton (80 ml), 4:1 heksaner/aceton (150 ml). Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble slått sammen, konsentrert og videre renset under anvendelse av HPLC (Technikrom Kromasil 60-5 sil silicen-kolonne, 20 mm x 25 cm). Kolonnen ble eluert med en lineær gradient bestående av 30% etylacetat/heksaner til 100% etylacetat ved 10 ml/min. i løpet av 50 minutter. Fraksjoner inneholdende tittelproduktet ble slått sammen og konsentrert under redusert trykk for å

tilveiebringe et lysegult skum (utbytte: 95,0 mg, 49%).

Smp. 75-81 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 5,51 (br s, 1H), 4,83 (br q, J = 16,2 Hz, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,18

5 (br, 2H), 1,96 (br, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 413 (M+H)⁺, m/z 430 (M+NH₄)⁺, m/z 447 (M+2NH₄-H)⁺.

Anal. beregnet for C₁₉H₁₉F₃N₂O₃S: C, 55,33; H, 4,64; N, 6,79. Funnet: C, 55,53; H, 4,71; N, 6,55.

Eksempel 226

10 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

226A. 3-Fluor-4-(metyltio)benzenborsyre.

3-Fluor-4-(metyltio)benzenborsyre ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet av Eksempel 1, idet man anvendte 4-brom-3-fluortioanisol istedenfor 4-bromtioanisol.

226B. 2-Benzyl-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon fremstilles ifølge metoden i Eksempel 83B utgående fra 2-benzyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon, istedenfor 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte metanol istedenfor isopropanol.

226C. 2-Benzyl-4-metoksy-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

3-Fluor-4-(metyltio)benzenborsyre og 2-benzyl-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon ble koblet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 83C for å tilveiebringe 2-benzyl-4-metoksy-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon som et gult fast stoff (utbytte: 4,98 g, 91%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39-7,21 (m, 7H),

5,34 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 357 (M+H)⁺, m/z 374 (M+NH₄)⁺.

226D. 3-Metylbutylmagnesiumbromid

En ovns-tørket kolbe inneholdende små biter av magnesium-
 5 bånd (134 mg, 5,5 mmol) ble tilført dietyleter (12 ml). 1-Brom-3-metylbutan (600 µL, 5 mmol) ble tilsatt dråpevis, etterfulgt av dibrometan (10 µL). Reaksjonen krevde oppvarming ved forsiktig tilbakeløp før gassutvikling ble iaktatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbake-
 10 løp i 3 timer og avkjølt til romstemperatur. Den lysegrå løsning av 3-metylbutylmagnesiumbromid ble brukt i neste reaksjon.

226E. 2-Benzyl-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 En løsning av 2-benzyl-4-metoksy-5-[3-fluor-4-(metyltio)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon (500 mg, 1,40 mmol), fremstilt ifølge metoden i Eksempel 226C, i THF (20 ml) ble avkjølt til -78 °C. 3-Metylbutylmagnesiumbromid (5 ml, 1,96 mmol), fremstilt i Eksempel 226D, ble tilsatt dråpevis. Da til-
 20 setningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen anbragt i et isbad. Etter 2,5 timer ble reaksjonen undertrykket ved tilsetning av mettet ammoniumkloridløsning. Den urensede reaksjonsblanding ble fordelt mellom etylacetat og ytterligere ammoniumkloridløsning. Det organiske lag ble vasket
 25 med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en gul olje (utbytte: 550 mg, 99%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,62-1,36 (m, 3H), 0,83 (d, 6H, J = 12,0 Hz). MS (DCI-NH₃) m/z 397 (M+H)⁺, m/z 414 (M+NH₄)⁺. MS (DCI-NH₃) m/z 397 (M+H)⁺, m/z 414 (M+NH₄)⁺.

226F. 4-(3-Metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

2-Benzyl-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (550 mg, 1,39 mmol), fremstilt i Eksempel 226E, ble debenzylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 11 for å tilveiebringe 4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon som et lysegult fast stoff (utbytte: 375 mg, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H, J = 16,2, 16,2 Hz), 7,11-6,98 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,65-1,37 (m, 3H), 0,83 (d, 6H, J = 12,0 Hz). MS (DCI-NH₃) m/z 307 (M+H)⁺, m/z 324 (M+NH₄)⁺ MS (DCI-NH₃) m/z 307 (M+H)⁺, m/z 324 (M+NH₄)⁺.

226G. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

4-(3-Metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (375 mg, 1,23 mmol), fremstilt i Eksempel 226F, ble alkylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 20 for å tilveiebringe 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon som en klar olje (utbytte: 331 mg, 69%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H, J = 16,8, 16,8 Hz), 7,11-6,98 (m, 2H), 4,82 (dd, 2H, J = 17,4, 17,4 Hz), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,61-1,32 (m, 3H), 0,85 (d, 6H, J = 12,0 Hz). MS (DCI-NH₃) m/z 389 (M+H)⁺, m/z 406 (M+NH₄)⁺. MS (DCI-NH₃) m/z 389 (M+H)⁺, m/z 406 (M+NH₄)⁺.

226H. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (331 mg, 0,85 mmol), fremstilt i Eksempel 226G, ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 5 under anvendelse av bare én ekvivalent av MCPBA for å tilveiebringe 2-(2,2,2-trifluor-

ethyl)-4-(3-methylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon som et hvitaktig fast stoff (utbytte: 240 mg, 69%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (dd, 1H, $J = 15,0$, 15,0 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H, $J = 17,4$, 3,0 Hz), 7,11 (dd, 1H, $J = 18,6$, 3,0 Hz), 4,84 (dd, 2H, $J = 17,4$, 17,4 Hz), 2,91 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 3H), 0,57 (d, 6H, $J = 12,0$ Hz). MS (DCI- NH_3) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 422 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. MS (DCI- NH_3) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 422 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 226I. 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-methylbutyl)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-methylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (240 mg, 0,594 mmol), fremstilt i Eksempel 226H, ble omdannet til sulfonamid i henhold til prosedyren i Eksempel 68 for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (utbytte: 109 mg, 44%). Smp. 153-156 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (dd, $J = 15,0$, 15,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,14 (br s, 2H), 4,83 (q, $J = 18,0$ Hz, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,85 (d, $J = 12,6$ Hz, 6H). MS (ESI (-)) m/z 420 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$. Anal. beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 48,45; H, 4,54; N, 9,97. Funnet: C, 48,24; H, 4,56; N, 9,80.

Eksempel 227

25 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-benzyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved tilsetning av 1,0 M benzylmagnesiumklorid i eter (0,53 ml, 0,53 mmol) til en THF-løsning (20 ml) av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (150 mg, 0,41 mmol), fremstilt ifølge metoden i Eksempel 193E, ved 0 °C, deretter la blandingen oppvarmes til romstemperatur i 2 timer. Etter en vandig opparbeidelse ble det urensede

material renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 65:35 heksaner/etylacetat) og krystallisert fra etylacetat/-heksaner for å tilveiebringe et hvitt, krystallinsk produkt (utbytte: 74 mg, 43%). Smp. 112-114 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,12 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,85 (q, $J = 12$ Hz, 2H), 6,99 (dd, $J = 7,5$ Hz, 3 Hz, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 56,86; H, 4,05; N, 6,63. Funnet: C, 56,60; H, 4,13; N, 6,57.

Eksempel 228

2-(4-Fluorfenyl)-4-cykloheksyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 194C, (200 mg, 0,51 mmol), i THF (8 ml) ble avkjølt til -78 °C og behandlet med sykloheksylmagnesiumklorid, 2 M løsning i eter (0,31 ml, 0,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 2 timer, og deretter ble den oppvarmet til romstemperatur ved å fjerne kjølebadet. Under omrøring ved romstemperatur i 2 timer vann (50 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og ekstrahert med etylacetat (50 ml). Det organiske lag ble tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo. Den resulterende metylsulfidforbindelse ble renset ved flash-kromatografi (SiO_2 , idet man eluerte med 9:1 heksaner:etylacetat) for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 128 mg, 69%). MS (DCI- NH_3) m/z 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 412 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Metylsulfidforbindelsen fremstilt ovenfor (122 mg, 0,3 mmol) i CH_2Cl_2 (10 ml) ved 0 °C, ble behandlet med $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ (0,3 ml, 1 mmol). Reaksjonen var fullestendig etter 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med CH_2Cl_2 og vasket med mettet NaHCO_3 hhv. saltvann. Det resulterende urensede residuum ble renset ved flash-kromatografi (SiO_2 ,

idet man eluerte med 1:1 heksaner:etylacetat) for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 110 mg, 93%). Smp. 231-233 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,1 (m, 3H), 1,6 (m, 6H), 2,15 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,73 (dd, 2H) 7,93 (s, 1H), 8,1 (d, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 427 (M+H) $^+$, 444 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 64,77; H, 5,44; N, 6,57. Funnet: C, 62,86; H, 5,53; N, 5,78.

Eksempel 229

2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-metylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 idet man anvendte p-tolyl-magnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid (utbytte: 90 mg, 39%). Smp. 242-244 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,25 (s, 3H), δ 3,25 (s, 3H), 7,1 (t, 4H), 7,35 (t, 2H), 7,5 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,7 (dd, 2H) 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,2 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 435 (M+H) $^+$, 452 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 66,34; H, 4,41; N, 6,45. Funnet: C, 64,61; H, 4,57; N, 6,10.

Eksempel 230

2-(4-Fluorfenyl)-4-benzyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 idet man anvendte benzylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid (utbytte: 179 mg, 81%). Smp. 180-182 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,3 (s, 3H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,35 (t, 2H), 7,65 (m, 2H) 7,72 (d, 2H) 8,05 (m, 3H). MS (DCI- NH_3) m/z 435 (M+H) $^+$, 452 (M+ NH_4) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C,

66,34; H, 4,41; N, 6,45. Funnet: C, 66,48; H, 4,17; N, 6,36.

Eksempel 231

5 2-(4-Fluorfenyl)-4-(fenyletynyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 idet man anvendte fenylacetylen magnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid (utbytte: 150 mg, 55,5%). Smp. 203-204 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,3 (s, 3H), 7,4 (m, 8H), 7,7 (m, 2H), 8,16 (m, 4H) ; 8,35 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₁₇FN₂O₃S: C, 67,56; H, 3,86; N, 6,30. Funnet: C, 67,63; H, 3,86; N, 6,30.

Eksempel 232

15 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-cykloheksyl-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 245 mg, 80%). Smp. 80-83 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,1 (m, 3H), 1,6 (m, 6H), 2,15 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,1 (d, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 445 (M+H)⁺, 462 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₂F₂N₂O₃S: C, 62,15; H, 4,99; N, 6,30. Funnet: C, 62,65; H, 5,25; N, 5,97.

Eksempel 2332-(3,4-Difluorfenyl)-4-benzyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte benzylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid
10 (utbytte 206 mg, 66%). Smp. 166-168 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,3 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺, 470 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉F₂N₂O₃S: C, 63,71; H, 4,01; N, 6,19. Funnet: C, 63,53; H, 4,33; N, 5,76.

Eksempel 2342-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-metylphenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
20 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte cykloheksylmagnesiumklorid istedenfor p-tolylmagnesiumbromid (utbytte:
25 140 mg, 56%). Smp. 190-192 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 2H), δ 3,25 (s, 3H), 7,1 (s, 4H), 7,5 (m, 4H), 7,89 (m, 3H), 8,05 (d, 2H), 8,23 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 453 (M+H)⁺, 470 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄F₂H₁₈N₂O₃S: C, 63,71; H, 4,01; N, 6,19. Funnet: C, 63,69; H, 4,29; N, 5,96.

Eksempel 2352-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-
 4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)-
 fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-fluor-3-
 metylbenzenmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesium-
 10 klorid (utbytte: 180 mg, 72,5%). Smp. 166-168 °C. ¹H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15 (s, 3H), δ 3,25 (s, 3H), 7,01 (m,
 2H), 7,25 (d, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,9 (m, 3H), 8,26 (s, 2H).
 MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet
 for C₂₄F₃H₁₇N₂O₃S: C, 61,27; H, 3,64; N, 5,95. Funnet: C,
 15 61,47; H, 3,84; N, 5,67.

Eksempel 2362-(3,4-Difluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-vinyl-
3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 20 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-
 4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)-
 fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte vinyl-
 magnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid
 25 (utbytte: 85 mg, 31,8%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15
 (s, 3H), δ 3,3 (s, 3H), 5,7 (dd, 1H), 6,4 (dd, 1H), 6,7 (dd,
 1H) 7,01 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,8 (m, 3H),
 8,1 (s, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 389 (M+H)⁺, 406 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 2372-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-tienyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-
4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 2-tienyl-
magnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid
10 (utbytte: 66 mg, 28%). Smp. 189-191 °C ¹H NMR (300 MHz,
DMSO-d₆) δ 3,3 (s, 3H), 6,95 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,7 (m,
5H), 7,85 (m, 1H), 8,03 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H). MS
(DCI-NH₃) m/z 445 (M+H)⁺, 462 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₁H₁₄F₂N₂O₃S₂: C, 56,75; H, 3,17; N, 6,30. Funnet: C,
15 56,92, H, 3,92, N, 5,79.

Eksempel 2382-(3,4-Difluorfenyl)-4-(1-propynyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
20 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-
4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte metyl-
acetylenmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesium-
25 klorid (utbytte: 65 mg, 24%) . Smp. 149-150 °C. ¹H NMR (300
MHz, DMSO-d₆) δ 2,1 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,65
(m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,1 (m, 4H) ; 8,3 (s, 1H). MS (DCI-
NH₃) m/z 463(M+H)⁺, 480 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₀H₁₄F₂N₂O₃S·0,25 H₂O: C, 59,94; H, 3,52; N, 7,00. Funnet:
30 C, 59,49; H, 3,63; N, 6,34.

Eksempel 2392-(3,4-Difluorfenyl)-4-t-butyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte t-butylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid
 10 (utbytte: 60 mg, 24%). Smp. 158-161 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21, (s, 9H), 3,3 (s, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,02 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 419 (M+H)⁺, 436 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₀F₂N₂O₃S: C, 60,27; H, 4,82; N, 6,69. Funnet: C, 60,15; H, 5,10; N, 6,39

Eksempel 2402-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-cykloheksyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 20 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 193E, istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, (utbytte: 120 mg, 53%). Smp. 215-218 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,1
 25 (tt, J = 9 Hz, J = 4,5 Hz, 2H), 1,25 (tt, J = 9 Hz, 4,5 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,75 (dt, J = 12 Hz, 3 Hz, 2H), 2,21 (qd, J = 9 Hz, 4,5 Hz, 2H), 2,51 (tt, J = 12 Hz, 3 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 4,83 (q, J = 12 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,6 (s, 1H), 8,09 (d, J
 30 = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 415 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₂₁F₃N₂O₃S: C, 55,06; H, 5,1; N, 6,75. Funnet: C, 55,08; H, 5,10; N, 6,70.

Eksempel 2412-(3-Klorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3-Klorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-
5 3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3-klorfenyl)-4-
metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt
i Eksempel 331 og idet man anvendte 3-fluorbenzylmagnesium-
klorid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid for å tilveie-
10 bringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidforbindelsen ble oksidert i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittel-
forbindelsen (utbytte: 180 mg, 55%). Smp. 142-143 °C. ¹H
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,14 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,75 (br
15 d, J = 9 Hz, 1H), 6,82 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6,88 (br t, J
= 9 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,54 (d,
J = 9 Hz, 2H), 7,63 (dt, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 7,75 (t, J =
2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-
NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
20 C₂₄H₁₈ClF₂N₂O₃S·0,5 H₂O: C, 60,38; H, 3,88; N, 5,87.
Funnet: C, 60,62; H, 3,89; N, 5,82.

Eksempel 2422-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(4-fluorfenyl)-4-
metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt
i Eksempel 194C og idet man anvendte 3-fluorbenzyl-
30 magnesiumklorid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid for å
tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidforbindelsen ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 450 mg, 66,8%). Smp. 176-178 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,14 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,75 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6,82 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6,88 (br t, J = 9 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,54 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 516 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉F₂N₂O₅S·H₂O: C, 61,28; H, 4,04; N, 5,96. Funnet: C, 61,24; H, 4,09; N, 5,77.

Eksempel 243

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt i Eksempel 206E og idet man anvendte 3-fluorbenzylmagnesiumklorid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid for å tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidforbindelsen ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 390 mg, 68%). Smp. 161-163 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,14 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,74 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6,82 (br d, J = 9 Hz, 1H), 6,89 (br t, J = 9 Hz, 1H), 7,15-7,33 (m, 2H), 7,48-7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S·0,5 H₂O: C, 60,13; H, 3,65; N, 5,85. Funnet: C, 60,08; H, 3,81; N, 5,54.

Eksempel 2442-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(metyltio)-
5 fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til
metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3-klor-
fenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon,
fremstilt i Eksempel 207B og idet man anvendte 4-fluor-3-
metylfenylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesium-
10 klorid for å tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidforbindelsen ble oksidert i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittel-
forbindelsen (utbytte: 620 mg, 57%). Smp. 228-230 °C. ¹H
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 6,83-6,93
15 (m, 2H), 7,19 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,40
(d, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (dt, J = 7 Hz, 3 Hz, 1H), 7,68 (t,
J = 3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H). MS
(DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₄H₁₈ClFN₂O₃S: C, 61,54; H, 3,85; N, 5,99. Funnet: C,
20 61,39; H, 3,84; N, 5,82.

Eksempel 2452-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(metyltio)-
25 fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til
metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(4-fluor-
fenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon,
fremstilt i Eksempel 194C og idet man anvendte 4-fluor-3-
metylfenylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesium-
30 klorid for å tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidforbindelsen ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 590 mg, 74,4%). Smp. 245-247 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 6,87 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 470 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 62,47; H, 3,90; N, 6,08. Funnet: C, 62,11; H, 4,11; N, 5,81.

10

Eksempel 246

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-cykloheksyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

246A. 2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen fremstilles ifølge metoden i Eksempel 194A, idet man anvendte 3-klor-4-fluorfenylhydrazin-HCl istedenfor 4-fluorfenylhydrazin-HCl (utbytte: 9,1 g, 9%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7,22 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,73 (dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 400 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

20 246B. 2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen fremstilles ifølge metoden i Eksempel 194B, idet man anvendte 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 5,6 g, 84%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 4,32 (s, 3H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,64-7,74 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 9$ Hz, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 352 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

30 246C. 2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen fremstilles ifølge metoden i Eksempel 6 utgående fra 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-5-metoksy-4-brom-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 3-metyl-4-(metyltio)benzenborsyre istedenfor 4-fluorbenzenborsyre (utbytte: 3,2 g, 63%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,53 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 7,25 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 377 (M+H)⁺, 394 (M+NH₄)⁺.

246D. 2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-cykloheksyl-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen fremstilles utgående fra 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ved behandling av metoksy-sulfidforbindelsen med cykloheksylmagnesiumklorid i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 for å tilveiebringe cykloheksylsulfidforbindelsen.

246E. 2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-cykloheksyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Metylsulfidforbindelsen ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 150 mg, 53%). Smp. 180-181 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,36 (m, 2H), 1,49-1,68 (m, 4H), 1,75 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2,28 (dq, J = 12 Hz, 3 Hz, 2H), 2,57 (tt, J = 12 Hz, 3 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 7,25 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺, 478 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₂ClFN₂O₃S: C, 60,01; H, 4,78; N, 6,09. Funnet: C, 59,85; H, 4,97; N, 5,79.

Eksempel 2472-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 246D og idet man anvendte 4-fluor-3-metylfenylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid for å tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidet ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 118 mg, 53,7%). Smp. 207-208 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (br s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,81-6,93 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 487 (M+H)⁺, 504 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₇ClF₂N₂O₃S·0,25 H₂O: C, 58,75; H, 3,52; N, 5,72. Funnet: C, 58,74; H, 3,60; N, 5,32.

Eksempel 2482-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-benzyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-benzyl-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 246D og idet man anvendte benzylmagnesiumklorid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid for å tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidet ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 110 mg, 38,4%). Smp. 164-166 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,11 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,17-7,28 (m, 4H), 7,53 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 6$ Hz, 3 Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 490 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 61,54; H, 3,85; N, 5,99. Funnet: C, 61,40; H, 3,82; N, 5,54.

10

Eksempel 249

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 246D og idet man anvendte 3-fluorbenzylmagnesiumklorid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid for å tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidet ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 33 mg, 15%). Smp. 101-103 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,15 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,73 (br d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,81 (br d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,88 (br t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,15-7,28 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,53 (ddd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 6$ Hz, 3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 504 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 58,75; H, 3,52; N, 5,62. Funnet: C, 58,50; H, 3,65; N, 5,29.

Eksempel 2502-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluor-4-metylfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluor-4-metylfenyl)-5-[4-(metyltio)-
 5 fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til
 metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(4-fluor-
 fenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon,
 fremstilt i Eksempel 194C og idet man anvendte 3-fluor-4-
 metylfenylmagnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesium-
 10 klorid for å tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidet ble oksidert i henhold til metoden beskrevet
 i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen
 (utbytte: 540 mg, 73%). Smp. 245-248 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 CDCl₃) δ 2,22 (br s, 3H), 3,05 (s, 3H), 6,83 (dd, J = 9 Hz,
 15 1,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J =
 9 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H),
 7,65-7,72 (m, 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H). MS
 (DCI-NH₃) m/z 452 (M+H)⁺, 470 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₄H₁₈F₂N₂O₃S: C, 63,86; H, 3,99; N, 6,21. Funnet: C,
 20 63,49; H, 4,13; N, 5,98.

Eksempel 2512-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(3,5-difluor-4-metoksyfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(3,5-difluor-4-metoksyfenyl)-5-
 25 [4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i
 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra
 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-
 3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 246D og idet man
 anvendte 3,5-difluor-4-metoksyfenylmagnesiumbromid isteden-
 30 for cykloheksylmagnesiumklorid for å tilveiebringe metyl-
 sulfidforbindelsen.

Metylsulfidet ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 590 mg, 65,7%). Smp. 195-197 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,10 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 6,81 (br d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,83 (br d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,98 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 504 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54,44; H, 3,12; N, 5,30. Funnet: C, 54,50; H, 3,12; N, 5,15.

Eksempel 252

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metyltio)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 246D og idet man anvendte 1-(3-metylbutyl)magnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid for å tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidet ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 425 mg, 54,4%). Smp. 102-104 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (d, $J = 9$ Hz, 6H), 1,41-1,62 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 7,22-7,38 (m, 3H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,80 (br d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,15 (t, $J = 9$ Hz, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 484 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 56,65; H, 4,51; N, 6,01. Funnet: C, 56,25; H, 4,49; N, 6,06.

Eksempel 2532-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluorbenzyl)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 Metylsulfidmellomproduktet fra Eksempel 242 ble oksidert til metylsulfoksidet med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre i henhold til prosedyren i Eksempel 69B for å tilveiebringe sulfinylforbindelsen.

Sulfoksidet ble omdannet til tittelens sulfonamid i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 (utbytte: 120 mg, 31%).
 10 Smp. 199-202 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,92 (s, 2H), 6,85 (br t, J = 9 Hz, 2H), 6,99 (br t, J = 9 Hz, 1H), 7,26 (q, J = 7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,62-7,71 (m, 4H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺, 471 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 15 C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S: C, 60,86; H, 3,75; N, 9,27. Funnet: C, 60,99; H, 3,76; N, 9,02.

Eksempel 2542-(3,4-Difluorfenyl)-4-(fenyletynyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 232 idet man anvendte fenyletynyl-magnesiumbromid istedenfor klorid (utbytte: 195 mg, 61%). Smp. 211-213 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (m, 5H), 7,65 (m, 2H), 8,18 (t, 4H) ; 8,4 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
 25 463(M+H)⁺, 480 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₁₆F₂N₂O₃S: C, 64,56; H, 3,49; N, 6,06. Funnet: C, 64,49; H, 3,68; N, 5,86.

Eksempel 2552-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3,4-difluorbenzyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

3,4-Difluorbenzylbromid (0,1 ml, 0,8 mmol) i eter (10 ml)
5 ble behandlet med magnesiumspon (19,4 mg, 0,81 mmol), og
reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1
time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og tilsatt til en
løsning av 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon (0,25 g, 0,7 mmol) i THF (10 ml)
10 ved -78 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved roms-
temperatur i 18 timer. Vann (50 ml) ble tilsatt til
reaksjonsblandingen og ekstrahert med etylacetat (50 ml).
Det organiske lag ble tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende urensede residuum ble renset ved
15 flash-kromatografi (SiO₂, idet man eluerte med 9:1
heksaner:etylacetat) for å tilveiebringe 120 mg av det
ønskede produkt og noe utgangsmaterial.

Metyltioforbindelsen (120 mg, 0,3 mmol) fra ovenfor i
CH₂Cl₂ (10 ml) ved 0 °C, ble behandlet med CH₃CO₃H (0,3 ml,
20 1 mmol). Reaksjonen var fullstendig etter 2 timer.
Reaksjonsblandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med
mettet NaHCO₃ hhv. saltvann. Det resulterende urensede
residuum ble renset ved flash-kromatografi (SiO₂, idet man
eluerte med 1:1 heksaner:etylacetat) for å tilveiebringe
25 det ønskede produkt (utbytte: 44 mg, 13%). Smp. 177-179 °C.
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,3 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 6,85
(m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,6 (m, 7H), 8,15 (m,
3H). MS (DCI-NH₃) m/z 489 (M+H)⁺, 506 (M+NH₄)⁺. Anal.
beregnet for C₂₄H₁₆F₄N₂O₃S·0,25 H₂O: C, 59,01; H, 3,30; N,
30 5,74. Funnet: C, 58,16; H, 3,56; N, 4,51.

Eksempel 2562-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 233 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-
 4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 istedenfor 2-(3,4-difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)-
 fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 1-brom-3-
 metylbutan istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 198
 10 mg, 48%). Smp. 55-58 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75
 (d, 6H), 1,4, (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 7,51 (m,
 1H), 7,65 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,81 (m, 1H)
 8,05 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 433
 (M+H)⁺, 450 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₂F₂N₂O₃S·0,25
 15 H₂O: C, 61,10; H, 5,13; N, 6,48. Funnet: C, 61,09; H, 5,23;
 N, 6,36.

Eksempel 2572-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metyl-
sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 233 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-
 4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon med
 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-
 3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 1-brom-3-metylbutan
 25 istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 256 mg, 88%).
 Smp. 55-58 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 (d, 6H),
 1,4, (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,75
 (d, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9 Hz,
 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺. Anal.
 30 beregnet for C₂₂H₂₂FN₂O₃SCl·0,25 H₂O: C, 58,86; H, 4,94; N,
 6,24 . Funnet: C, 59,23; H, 5,12; N, 6,00.

Eksempel 2582-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 233 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-
 4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 istedenfor 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 1-
 brom-3-metylbutan istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid
 10 (utbytte: 100 mg, 20%). Smp. 119-121 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 (d, 6H), 1,4, (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,81 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺, 468 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₁F₃N₂O₃S: C, 58,66; H, 4,7; N, 6,22.

15 Eksempel 2592-[4-Fluor-3-(metyltio)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En omrørt løsning av 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-
 5-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (315 mg, 0,69
 20 mmol) i DMF (10 ml) ved romtemperatur ble behandlet med
 natriumtiometoksid (51 mg, 0,7 mmol). Reaksjonsblandingen
 ble omrørt ved romtemperatur i 3,15 timer. Reaksjons-
 blandingen ble helt i vann (75 ml) og ekstrahert inn i
 etylacetat. Det organiske lag ble vasket to timer med
 25 saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Det
 resulterende urensede residuum ble renset under anvendelse
 av flash-kromatografi (SiO₂, idet man eluerte med (15:1
 CH₂Cl₂:dietyleter) for å tilveiebringe det ønskede produkt
 (utbytte: 30 mg, 8%). Smp. 105-107 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 30 DMSO-d₆) δ 2,55 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), δ 7,15 (m, 2H), 7,3
 (m, 2H), 7,55 (m, 5H), 7,9 (d, 2H), 8,25 (s, 1H). MS (DCI-
 NH₃) m/z 485 (M+H)⁺, 502 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₄H₁₈F₂N₂O₃S₂: C, 59,49; H, 3,74; N, 5,78.

Eksempel 260

2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(trifluormetylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon:

260A. 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt utgående fra 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og ved å oksidere sulfidet i henhold til prosedyren i eksempel 69B.

260B. Bis(4-(5-(2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3(2H)-pyridazinon)fenyl)disulfid:

En heterogen løsning av 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (1,0 g, 2,39 mmol) i trifluoreddiksyreanhydrid (10 ml, 70,8 mmol) ble hurtig omrørt under tilbakesløp i 2 timer med en badtemperatur av 40-43 °C. Reaksjonsløsningen ble avkjølt til 23 °C, konsentrert *in vacuo* og destillert azeotrop med toluen (2 x 5-7 ml). Den resulterende gule/orange olje ble avkjølt til 0 °C, og metanol/trietylamin (1:1, 6 ml) ble langsomt tilsatt langs reaksjonskarets indre vegg med hurtig omrøring. Den klare rødorange løsning ble omrørt i 10 minutter ved 0 °C, kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1,5 timer under oppvarming til 23 °C. Blandingen ble avkjølt tilbake til 0 °C, og en mettet NH₄Cl-løsning (200 ml) ble langsomt tilsatt etterfulgt av nok vandig 1 M HCl til å innstille løsningen til pH 1-2. Kjølebadet ble fjernet, og løsningen ble omrørt over natten. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetat-løsningen ble vasket med vann og saltvann og konsentrert *in vacuo*. Den resulterende gule/brune olje (0,89 g) var en blanding av overveiende mono-sulfidet og det ønskede di-sulfid. Påfølgende hurtig omrøring av en porsjon av den urensede reaksjonsblanding (360 mg) i benzen

(100 ml) med I₂ (648 mg, 2,55 mmol) ved 23 °C i 30 minutter fullførte omdannelsen av mono-sulfidet til di-sulfidet.

(Chem. Pharm. Bull., 1992, 40, 2842) Blandingen ble behandlet med en 0,1 M Na₂S₂O₃-løsning for å forbruke overskuddet

- 5 av I₂. Denne løsning ble ekstrahert med etylacetat, og etylacetatlagene ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble oppløst i CH₂Cl₂/heksaner og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe produktet (utbytte: 347 mg, 90% for partiell omdannelse).
- 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,38 (s, 4H), 6,91 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 4H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 7,11-7,20 (m, 4H), 7,28-7,39 (m, 10H), 7,54 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 4H), 7,83 (s, 2H).

15 260C. 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(trifluormetyltio)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon:

- En hurtig omrørt blanding av bis[4-{5-[2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3(2H)-pyridazinon]}-fenyl]-disulfid (140 mg, 0,181 mmol), kaliumtrifluoracetat (55 mg, 0,361 mmol) og sulfolan (1,5 ml) ble senket ned i et 180 °C forhåndsoppvarmet oljebad.
- 20 Oljebadet ble oppvarmet for å øke temperaturen til 210 °C, og reaksjonskolben ble straks fjernet fra oljebadet etter 10 minutter fra tidspunktet for den første nedsenkning. Under reaksjonsforløpet forandret blandingen seg fra farveløs og heterogen til dypt blodrød og homogen. Etter
- 25 avkjøling til 23 °C ble blandingen fortynnet med etylacetat og vasket med vandig 1 M HCl, vann og saltvann. Etylacetatløsningen ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (flash-silikagel, etylacetat/heksaner 1:4) for å tilveiebringe produktet
- 30 (utbytte: 17 mg, 41%). (Tetrahedron Lett., 1996, 37, 9057) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,41 (s, 2H), 6,94 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 2H), 7,11-7,20 (m, 4H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,52-7,61 (m, 4H), 7,86 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 457 (M+H)⁺ og m/z 474 (M+NH₄)⁺.

260D. 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(trifluormetyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon:

En løsning av 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(trifluor-metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (100 mg, 0,219 mmol), 3-
 5 klorperoksybenzoylsyre (380 mg, 1,3 mmol, 57-86%) og metylen-
 klorid (5 ml) ble brakt til tilbaketilgang ved en badtemperatur
 av 55 °C. Etter 1,75 timer, 3,5 timer, 5 timer og 6 timer
 var reaksjonen ikke fullstendig, og ytterligere 3-klor-
 peroksybenzoylsyre (380 mg, 1,3 mmol, 57-86%) ble tilsatt
 10 hver gang. Da reaksjonen var fullstendig etter 7,75 timer,
 ble blandingen avkjølt til 23 °C og konsentrert *in vacuo*.
 Residuet ble fortynnet med etylacetat og forsiktig rystet
 med en NaHSO₃-løsning, 3 ganger, i flere minutter for å
 forbruke overskuddet av 3-klorperoksybenzoylsyre. Etylacetat-
 15 løsningen ble deretter vasket med en mettet Na₂CO₃-løsning
 (3x), vann og saltvann og tørket over MgSO₄, filtrert og
 konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (flash-
 silikagel, etylacetat/metylenklorid/heksan 1:2:7) for å
 tilveiebringe produktet (utbytte: 93 mg, 87%). (J. Med.
 20 Chem., 1990, 33, 2569) Smp. 80-115 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 DMSO-d₆) δ 5,36 (s, 2H), 7,11 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 2H),
 7,18-7,26 (m, 2H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz,
 2H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (APCI+) m/z
 489 (M+H)⁺ og m/z 506 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 25 C₂₄H₁₆F₄N₂O₃S: C, 59,02; H, 3,30; N, 5,74. Funnet: C,
 59,30; H, 3,48; N, 5,59.

Eksempel 261

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
 3(2H)-pyridazinon (150 mg, 0,41 mmol), fremstilt i Eksempel
 193E, og neopentylalkohol (43 mg, 0,49 mmol) ble oppløst i
 DMF (2 ml) og NaH (25 mg, 0,62 mmol, 60% i mineral olje)
 ble tilsatt med rysting, og blandingen fikk stå over

natten. Reaksjonen ble forsiktig undertrykket med mettet NH₄Cl-løsning, fortynnet med etylacetat og ekstrahert med 1 N HCl, to ganger, deretter vann 3 ganger, og deretter tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemiddelet og konsentrasjon av filtratet *in vacuo* ble residuet renset ved hjelp av kromatografi på silikagel (Biotage 40S) eluert med 2:1 heksaner-etylacetat. Produktfraksjonene ble slått sammen og inndampet for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 137 mg, 76%). Smp. 145-146 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 (s, 9H), 3,28 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 5,02 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 419 (M+H)⁺, 436 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₂₁F₃N₂O₄S: C, 51,67; H, 5,06; N, 6,69. Funnet: C, 51,47; H, 5,12; N, 6,48.

15

Eksempel 2622-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-metoksyfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 4-metoksyfenol istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 130 mg, 54%). Smp. 194-195 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,00 (q, J = 9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 439 (M-H)⁻. Anal. beregnet for C₁₉H₁₇F₃N₂O₄S: C, 54,79; H, 3,91; N, 6,39. Funnet: C, 55,04; H, 4,00; N, 6,11.

25

Eksempel 2632-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-fluor-5-trifluormetylfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 2-fluor-5-trifluormetylfenol istedenfor neopentylalkohol (utbytte:

30

155 mg, 89%). Smp. 133-135 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-
 d_6) δ 3,28 (s, 3H), 5,03 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7,10-7,53 (m,
 2H), 7,72 (dd, $J = 1$ Hz, 7 Hz 1H), 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H),
 8,07 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,38 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 528
 5 (M+ NH_4)⁺. Anal. beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 47,66; H,
 3,09; N, 5,05. Funnet: C, 47,68; H, 2,95; N, 5,16.

Eksempel 264

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-cyanofenoksy)-5-[4-(metyl- sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 4-cyanofenol
 istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 109 mg, 71%). Smp.
 179-181 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,26 (s, 3H), 5,02
 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 9$
 15 Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8$ Hz, 2H),
 8,37 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 467 (M+ NH_4)⁺. Anal. beregnet
 for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 53,45; H, 3,14; N, 9,35. Funnet: C,
 53,19; H, 3,01; N, 9,09.

Eksempel 265

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-pyridyloksy)-5-[4-(metyl- sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 3-hydroksy-
 pyridin istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 120 mg, 69%).
 25 Smp. 191-193 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,26 (s, 3H),
 5,01 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J = 3$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,55
 (ddd, $J = 1$ Hz, 3 Hz, 8 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H),
 8,04 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,31 (dd, $J = 1$ Hz, 5 Hz, 1H), 8,36
 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 3$ Hz, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 426
 30 (M+H)⁺, 443 (M+ NH_4)⁺. Anal. beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C,
 50,82; H, 3,32; N, 9,88. Funnet: C, 50,95; H, 3,57; N,
 9,71.

Eksempel 2662-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-n-propylfenoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 4-(n-propyl)-
fenol istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 147 mg, 77%).
Smp. 152-153 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87 (t, J = 7
Hz, 3H), 1,54 (h, J = 7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 5,00 (q, J =
9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9 Hz, 2H),
10 7,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,32 (s,
1H). MS (DCI-NH₃) m/z 484 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S: C, 56,33; H, 4,54; N, 6,01. Funnet: C,
56,23; H, 4,75; N, 5,79.

Eksempel 267

15 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[4-(metylsulfonyl)fenoksy]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 4-(metyl-
sulfonyl)fenol istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 115
20 mg, 56%). Smp. 212-213 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21
(s, 3H), 3,27 (s, 3H), 5,03 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,31 (d, J =
9 Hz, 2H), 7,83-7,89 (m, 4H), 8,04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,40
(s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 520 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₀H₁₇F₃N₂O₆S₂: C, 47,81; H, 3,41; N, 5,58. Funnet: C,
25 47,92; H, 3,18; N, 5,52.

Eksempel 2682-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fenylfenoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
30 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 4-fenylfenol

istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 105 mg, 51%). Smp. 163-165 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,26 (s, 3H), 5,02 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,33 (br t, J = 7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,57-7,63 (m, 4H), 7,92 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 518 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₁₉F₃N₂O₄S: C, 60,00; H, 3,83; N, 5,60. Funnet: C, 60,18; H, 3,66; N, 5,52.

Eksempel 269

10 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[2-(metyltio)etoksy]-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 2-(metyltio)-etanol istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 105 mg, 61%). Smp. 103-105 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,01 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 4,59 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,03 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 423 (M+H)⁺, 440 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₆H₁₇F₃N₂O₄S₂: C, 45,49; H, 4,06; N, 6,33. Funnet: C, 45,83; H, 4,11; N, 6,42.

Eksempel 270

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(fenylmetoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte benzylalkohol istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 137 mg, 76%). Smp. 121-123 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,28 (s, 3H), 5,06 (q, J = 9 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,27-7,81 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 456 (M+H)⁺. Anal.

beregnet for $C_{20}H_{17}F_3N_2O_4S$: C, 54,79; H, 3,91; N, 6,39.
 Funnet: C, 55,10; H, 3,91; N, 6,13.

Eksempel 271

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-furylmetoksy)-5-[4-(metyl- 5 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 2-(hydroksy-
 metyl)furan istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 101 mg,
 58%). Smp. 113-115 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,28 (s,
 10 3H), 5,07 (q, J = 9 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 2
 Hz, 3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2 Hz,
 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,13
 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 446 ($M+NH_4$) $^+$. Anal. beregnet for
 $C_{18}H_{15}F_3N_2O_5S$: C, 50,66; H, 3,80; N, 6,21. Funnet: C,
 15 51,02; H, 3,71; N, 6,23.

Eksempel 272

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etoksy]]-5- [4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 20 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 2-(3,4-di-
 metoksyfenyl)etanol istedenfor neopentylalkohol (utbytte:
 118 mg, 56%). Smp. 133-134 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-
 d_6) δ 2,82 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,63 (s, 3H),
 3,70 (s, 3H), 4,68 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,01 (q, J = 9 Hz,
 25 2H), 6,61 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2 Hz, 1H),
 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,93 (d, J
 = 8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 530 ($M+NH_4$) $^+$.
 Anal. beregnet for $C_{23}H_{23}F_3N_2O_6S$: C, 53,90; H, 4,52; N,
 5,47. Funnet: C, 53,87; H, 4,48; N, 5,45.

Eksempel 273

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[2-(4-morfolino)etoksy]]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 4-(2-hydroksy-
etyl)morfolin istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 111 mg,
59%). Smp. 147-148 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (m,
4H), 2,46 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,40 (m, 4H),
4,60 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,02 (q, J = 8 Hz, 2H), 7,96 (d, J
10 = 8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H). MS (DCI-
NH₃) m/z 462 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₂₂F₃N₃O₅S: C,
49,45; H, 4,81; N, 9,11. Funnet: C, 49,59; H, 4,80; N,
8,88.

Eksempel 274

15 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[2-(1-piperidinyl)etoksy]]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 1-(2-hydroksy-
etyl)piperidin istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 103
20 mg, 55%). Smp. 117-118 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30
(br s, 6H), 2,20 (br s, 4H), 2,41 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,28
(s, 3H), 4,60 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,02 (q, J = 9 Hz, 2H),
7,97 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,15 (s,
1H). MS (DCI-NH₃) m/z 460 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
25 C₂₀H₂₄F₃N₃O₄S: C, 52,28; H, 5,26; N, 9,15. Funnet: C,
52,22; H, 5,08; N, 8,94.

Eksempel 2752-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[4-(karboksamido) fenoksy]-5-[4-(metylsulfonyl) fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 4-hydroksy-
benzamid istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 50 mg, 26%).
Smp. > 250 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,26 (s, 3H),
5,02 (q, J = 8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,30 (s,
1H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,92
10 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
m/z 468 (M+H)⁺, 485 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₀H₁₆F₃N₃O₅S: C, 51,39; H, 3,45; N, 8,99. Funnet: C,
51,31; H, 3,28; N, 8,77.

Eksempel 276

15 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(1-indanyloksy)-5-[4-(metyl-
sulfonyl) fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 1-indanol
istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 84 mg, 44%). Smp.
20 113-114 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07-2,14 (m, 1H),
2,22-2,35 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 5 Hz, 7 Hz, 2H), 3,24 (s,
3H), 5,00-5,22 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 2 Hz, 6 Hz, 1H),
7,12-7,24 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8 Hz,
2H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
25 482 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₉F₃N₂O₄S: C, 57,19;
H, 4,48; N, 5,80. Funnet: C, 57,36; H, 4,30; N, 5,78.

Eksempel 277

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[4-(acetamido) fenoksy]]-5-[4-(metylsulfonyl) fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 4-acetamidofenol
istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 45 mg, 23%). Smp.
215-216 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3H), 3,26
(s, 3H), 5,02 (q, J = 8 Hz, 2H), 6,61-6,65 (m, 1H), 7,17-
7,20 (m, 2H), 7,34 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,03
10 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 9,97 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
m/z 499 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₈F₃N₃O₅S: C,
52,39; H, 3,77; N, 8,73. Funnet: C, 52,57; H, 4,02; N,
8,37.

Eksempel 278

15 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metyl-
sulfonyl) fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 2-metylpropanol
istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 111 mg, 50%). Smp.
20 108-110 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,77 (d, J = 6,4 Hz,
6H), 1,52 (sept, J = 6,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 4,17 (d, J
= 6 Hz, 2H), 5,02 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 9 Hz,
2H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
405 (M+H)⁺, 422 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₁₉F₃N₂O₄S:
25 C, 50,49; H, 4,74; N, 6,93. Funnet: C, 50,69; H, 4,89; N,
6,75.

Eksempel 2792-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(1-metylcyklopropylmetoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 1-metylcyklopropanmetanol istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 360 mg, 75,5%). Smp. 98-99 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,35 (dt, J = 40 Hz, 5 Hz, 4H), 0,91 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,82 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 417 (M+H)⁺, m/z 434 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₁₉F₃N₂O₄S: C, 51,92; H, 4,60; N, 6,73. Funnet: C, 51,87; H, 4,72; N, 6,69.

Eksempel 280

- 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3,3-dimetylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 3,3-dimetyl-1-butanol istedenfor neopentylalkohol (utbytte: 270 mg, 67,4%). Smp. 83-85 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (s, 9H), 1,56 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,83 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 433 (M+H)⁺, m/z 450 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₂₃F₃N₂O₄S: C, 52,77; H, 5,36; N, 6,48. Funnet: C, 52,95; H, 5,29; N, 6,35.

Eksempel 2812-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-klorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- En blanding av 2-benzyl-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (187 mg, 0,5 mmol), fremstilt i Eksempel 78, p-klorfenol (129 mg, 0,5 mmol) og NaH (60% oljesuspensjon) (40 mg, 1 mmol) i THF (25 ml) oppvarmet under tilbakeløp ved 50 °C i 3 timer og deretter konsentrert *in vacuo*. Residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat.
- Acetatlaget ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe 2-benzyl-4-(4-klorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 200 mg, 82%).
- Ovennevnte derivat ble oppløst i toluen (25 ml) og ble behandlet med AlBr₃ (400 mg, 1,5 mmol) i 20 minutter ved 80 °C. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og helt i is-10% sitronsyre-etylacetat. Det organiske lag ble separert, tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe det urensede desbenzylderivat. Denne forbindelse ble umiddelbart oppløst i pyridin (50 ml) og ble behandlet med 3,4-difluorbrombenzen (0,17 ml, 1,5 mmol), Cu (20 mg) og K₂CO₃ (100 mg, 1,5 mmol) under tilbakeløp i 16 timer. Etter atblandingen var konsentrert *in vacuo*, ble residuet oppløst i etylacetat og vasket med vann, 10% sitronsyre og saltvann. Rensing ved kolonnekromatografi (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) ga tittelforbindelsen (utbytte: 73 mg, 30%). Smp. 192-194 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,22 (s, 3H), 7,13 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,41 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 488 (M+H)⁺ og (APCI-) m/z 523 (M+Cl)⁻.

Eksempel 2822-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-bromfenoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 281 idet man anvendte p-bromfenol
 istedenfor p-klorfenol (utbytte: 54 mg, 20%). Smp. 196-199
 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), 7,09 (d, J = 9
 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (m,
 1H), 7,78 (m, 1H), 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 9
 10 Hz, 2H), 8,41 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 533 (M+H)⁺ og (APCI-) m/z 569 (M+Cl)⁻.

Eksempel 2832-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(cyklopentyltio)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 Til en løsning av NaH (26 mg, 1,1 mmol) i acetonitril (3,0 ml), under nitrogen, ble tilsatt cyklopentyl-merkaptan (120 µL, 1,1 mmol) dråpevis med en sprøyte. Den resulterende
 løsning ble skylt med nitrogen i en periode på 20 minutter; hvorefter 2-(trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)-
 20 fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 193E, (200 mg, 0,52 mmol) ble tilsatt i en porsjon. Løsningen ble
 omrørt i ytterligere 20 minutter, og ved dette tidspunkt var alt 4-brom pyridazinon forbrukt. Løsningen ble
 analysert ved hjelp av TLC (1:1, etylacetat-Hex). Vann (5
 25 ml) ble forsiktig tilsatt, og reaksjonsblandingen ble
 fordelt mellom etylacetat (125 ml) og mettet saltvann (50 ml). Det organiske lag ble vasket med mettet saltvann (50 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Silikagel-
 kromatografi (20% etylacetat-80% heksaner) ga et lysegult
 30 fast stoff (utbytte: 202 mg, 83,1%). Smp. 149-151 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40-1,34 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 4H), 1,93-1,88 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,85 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (s,

1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 432 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₁₉F₃N₂O₃S₂: C, 49,99; H, 4,43; N, 6,48. Funnet: C, 50,15; H, 4,39; N, 6,45.

Eksempel 284

5 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(1H-1,2,4-triazole-3-yltio)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte 1H-1,2,4-triazol-3-tiol istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte: 164
10 mg, 93%). Smp. 197-200 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,14 (s, 3H), 4,84 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₅H₁₂F₃N₂O₃S₂: C, 41,76; H, 2,80 ; N, 16,23.
15 Funnet: C, 41,68; H, 2,85; N, 15,99.

Eksempel 285

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-fenylmetyltio-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte benzyl-merkaptan
20 istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte: 141 mg, 76%). Smp. 108-111 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,01 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,87 (q, J = Hz, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 5H), 7,59 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H).
25 MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₇F₃N₂O₃S₂, 0,75 EtOAc: C, 53,06; H, 4,45 ; N, 5,38. Funnet: C, 53,55; H, 4,16; N, 5,84.

Eksempel 2862-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyltio)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte 4-fluorfenyl-
metyl-merkaptan istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte:
184 mg, 73,5%). Smp. 182-185 °C. ¹H NMR (300 MHz,
CDCl₃) δ 3,08 (s, 3H), 4,82 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87-6,81
(m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,68
10 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 458
(M+H)⁺, (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₄F₄N₂O₃S₂: C,
49,78; H, 3,08 ; N, 6,11. Funnet: C, 49,89 ; H, 3,18 ; N,
5,86

Eksempel 287

15 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(cykloheksyltio)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte cykloheksyl-
merkaptan istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte: 189
20 mg, 78%). Smp. 165-167 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28-
1,17 (m, 5H), 1,64-1,56 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 2H), 3,13
(s, 3H), 4,08-4,05 (m, 1H), 4,86 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58
(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz,
2H). MS (DCI-NH₃) m/z 446 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet
25 for C₁₉H₂₁F₃N₂O₃S₂: C, 51,11; H, 4,74 ; N, 6,27. Funnet: C,
51,39 ; H, 4,72 ; N, 5,91.

Eksempel 2882-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-klor-4-fluorfenyltio)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte 3-klor-4-fluortiofenol istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte: 190 mg, 65%). Smp. 142-145 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,18 (s, 3H), 4,85 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (ov. t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 2,1, 6,5 Hz,
10 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H). MS (CI) m/z 493 (M+1)⁺, (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₃ClF₄N₂O₃S₂·0,25 C₆H₆·H₂O: C, 47,36 ; H, 2,92; N, 5,41. Funnet: C, 47,88 ; H, 2,95; N, 5,24.

Eksempel 289

15 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,2,2-trifluoretyltio)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte 2,2,2-tri-
fluoretyl-merkaptan istedenfor cyklopentyl-merkaptan
20 (utbytte: 175 mg, 66%). Smp. 155-158 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,14 (s, 3H), 3,98 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 4,86 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 446 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₅H₁₂F₆N₂O₃S₂: C, 40,36 ; H, 2,71; N, 6,28. Funnet: C, 40,50; H, 2,72; N, 6,01.

Eksempel 2902-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(tert-butylio)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
30 beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte tert-butyl-

merkaptan istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte: 212 mg, 85%). Smp. 186-189 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (s, 9H), 3,13 (s, 3H), 4,87 (q, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z 420 $(\text{M}+\text{H})^+$, $(\text{M}+\text{Na})^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 48,56 ; H, 4,55; N, 6,66. Funnet: C, 50,15; H, 4,39; N, 6,45.

Eksempel 291

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-acetamidofenyltio)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte 4-acetamidotiofenol istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte: 100 mg, 37%). Smp. 191-193 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,16 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,83 (q, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). MS (CI) m/z 497 $(\text{M}+\text{H})^+$, $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$, 0,25 C_6H_6 : C, 52,83; H, 4,06; N, 7,70. Funnet: C, 52,97; H, 3,85; N, 7,65.

Eksempel 292

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-propyltio)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte isopropylmerkaptan istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte: 180 mg, 81%). Smp. 165-167 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 3,13 (s, 3H), 4,33 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,86 (q, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 406 $(\text{M}+\text{H})^+$, $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$,

0,75H₂O: C, 45,76 ; H, 4,4; N, 6,67. Funnet: C, 45,91; H, 3,98; N, 6,46.

Eksempel 293

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-metylprop-1-yltio)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 283 idet man anvendte 2-metyl-1-propyl-merkaptan istedenfor cyklopentyl-merkaptan (utbytte: 100 mg, 83%). Smp. 135-138 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,67-1,60 (m, 1H), 3,00 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 4,84 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 420 (M+H)⁺, (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₁₉F₃N₂O₃S₂: C, 48,56 ; H, 4,55; N, 6,66. Funnet: C, 47,86; H, 4,57; N, 6,51.

Eksempel 294

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-amino-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i henhold til Eksempel 193E, (500 mg, 1,36 mmol) ble oppløst i DMF (10 ml) og behandlet med NaN₃ (100 mg, 1,5 mmol). Etter 2 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat og vasket med vann, 4 ganger, og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemiddelet og konsentrasjon av filtratet *in vacuo*, ble residuet rensert ved hjelp av kromatografi på silikagel (Biotage 40S) eluert med 2:1 heksaner-etylacetat. Produktfraksjonene ble slått sammen og inndampet for å tilveiebringe azido-mellomproduktet, 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-azido-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 481 mg, 95%).

4-Azido-forbindelsen ovenfor (39 mg, 0,105 mmol) ble oppløst i THF (3 ml) og MeOH (2 ml) og behandlet med et overskudd av NaBH₄. Etter 15 minutter ble reaksjonen undertrykket med mettet NH₄Cl-løsning, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann, 3 ganger, og tørket over MgSO₄. Filtrering av tørkemiddelet og inndampning av løsningsmiddelet ga tittel-forbindelsen (utbytte: 26 mg, 71%). Smp. > 260 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,26 (s, 3H), 4,93 (q, J = 9 Hz, 2H), 6,71 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (ESI-) m/z 346 (M-H)⁻. Anal. beregnet for C₁₃H₁₂F₃N₃O₃S: C, 44,96; H, 3,48; N, 12,10. Funnet: C, 44,59; H, 3,52; N, 11,93.

Eksempel 295

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-metoksypropylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (200 mg, 0,546 mmol), fremstilt ifølge metoden i Eksempel 193E og 3-metoksypropylamin (145 mg, 1,64 mmol) i pyridin (4 ml) ble oppvarmet ved 100 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og blandet med silikagel (2 g), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Det adsorberte silikagel ble lagt over en Extract-Clean Cartridge® (Alltech, pakking: 10 g silikagel), og patronen ble eluert med en trinnvis heksaner/acetongradient bestående av 60 ml hver av følgende blandinger: heksaner, 8:1 heksaner/acetone, 4:1, 2:1 og 1:1. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble slått sammen, konsentrert og videre renset under anvendelse av HPLC (Technikrom Kromasil 60-5 sil silicen-kolonne, 20 mm x 25 cm). Kolonnen ble eluert med en lineær gradient bestående av 30% etylacetat/hexaner til 100% etylacetat ved 10 ml/min over 50 minutter. Fraksjoner inneholdende produkt ble slått sammen og konsentrert under redusert trykk for å

tilveiebringe produktet som hvitaktige krystaller (utbytte: 215 mg, 95%). Smp. 110-113 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,55 (d, 2H, J = 18,0 Hz), 7,48 (s, 1H), 6,57 (br t, 1H, J = 9,0 Hz), 4,81 (q, J = 17,4 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,76 (dt, J = 12,0, 12,0 Hz, 2H), 1,65 (tt, J = 12,0, 12,0 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 420 (M+H)⁺, m/z 437 [M+NH₄]⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₂₀F₃N₃O₄S: C, 48,68; H, 4,81; N, 10,02. Funnet: C, 48,74; H, 4,69; N, 9,84.

10

Eksempel 296

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(cyklopentylamino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 295 idet man anvendte cyklopentylamin istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe brune krystaller (utbytte: 195 mg, 86%). Smp. 134-139 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,12 (br d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,79 (q, J = 17,4 Hz, 2H), 3,33 (br m, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,64-1,23 (br m, 8H). MS (DCI-NH₃) m/z 416 (M+H)⁺, m/z 433 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₂₀F₃N₃O₃S: C, 52,04; H, 4,85; N, 10,11. Funnet: C, 52,40; H, 4,93; N, 10,03.

20

Eksempel 297

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(cyklobutylamino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 295 idet man anvendte cyklobutylamin istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et hvitaktig fast stoff (utbytte: 206 mg, 94%). Smp. 169-172 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,28 (br d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,81 (q, J = 17,4 Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,79 (m,

30

4H), 1,64 (m, 1H), 1,39 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 402 (M+H)⁺, m/z 419 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₁₈F₃N₃O₃S·0,25 CH₃COCH₃: C, 51,25; H, 4,72; N, 10,10; funnet: C, 51,38; H, 4,68; N, 10,25.

5

Eksempel 298

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3,4-dimetoksyfenetylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 295 idet man anvendte 3,4-dimetoksyfenetylamin istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et
 10 hvitaktig fast stoff (utbytte: 206 mg, 94%). Smp. 163-165 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,75 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,50 (m, 2H), 6,16 (br d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,79
 15 (q, J = 17,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,91 (dt, J = 12,6, 12,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 13,8 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 529 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₄F₃N₃O₅S: C, 54,01; H, 4,73; N, 8,21. Funnet: C, 54,30; H, 4,69; N, 8,16.

20

Eksempel 299

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(cykloheksylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 295 idet man anvendte cykloheksylamin istedenfor
 25 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et hvitaktig fast stoff (utbytte: 103 mg, 42%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,06 (br d, J = 18,6 Hz, 1H), 4,81 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,66-1,48 (m, 4H), 1,42
 30 (m, 1H), 1,07 (m, 3H), 0,76 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 430 (M+H)⁺, m/z 447 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₂₂F₃N₃O₃S:

C, 53,14; H, 5,16; N, 9,78. Funnet: C, 52,86; H, 5,06; N, 9,52.

Eksempel 300

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[2-(1-piperidiny)etylamin]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 295 idet man anvendte cyklopentylamin istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et hvitaktig fast stoff (utbytte: 210 mg, 84%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,91 (br, 1H), 4,82 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,64 (br, 2H), 2,32 (br, 4H), 1,58 (br, 6H), 1,42 (br, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 459 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₂₂F₃N₃O₃S: C, 52,39; H, 5,50; N, 12,22. Funnet: C, 52,64; H, 5,59; N, 12,00.

Eksempel 301

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-tetrahydrofurfurylamin)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 295 idet man anvendte tetrahydrofurfurylamin istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et hvitaktig fast stoff (utbytte: 150 mg, 64%). Smp. 128-129 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,48 (br t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,81 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 1,34 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 432 (M+H)⁺, m/z 449 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₂₀F₃N₃O₃S: C, 50,11; H, 4,67; N, 9,74. Funnet: C, 50,25; H, 4,68; N, 9,68.

Eksempel 3022-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(cyklopropylamino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
5 Eksempel 295 idet man anvendte cyklopropylmetylamin
istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et
hvitaktig fast stoff (utbytte: 130 mg, 59%). Smp. 145-146
°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J = 18,0 Hz, 2H),
7,53 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,20 (br, 1H),
10 4,82 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,45 (br d, J =
13,2 Hz, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,10 (m, 2H). MS
(DCI-NH₃) m/z 402 (M+H)⁺, m/z 419 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet
for C₁₇H₁₈F₃N₃O₃S: C, 50,87; H, 4,52; N, 10,47. Funnet: C,
51,00; H, 4,52; N, 10,44.

15

Eksempel 3032-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino)-
5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
Eksempel 295 idet man anvendte 1-indanylamin istedenfor 3-
20 metoksypropylamin for å tilveiebringe et hvitaktig fast
stoff (utbytte: 82 mg, 32%). Smp. 155-158 °C. ¹H NMR (300
MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 18,0
Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 6,30 (br d, J =
18,0 Hz, 1H), 4,81 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,09
25 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,68 (m,
1H). MS (ESI (-)) m/z 462 (M-H)⁻. Anal. beregnet for
C₂₂H₂₀F₃N₃O₃S: C, 57,01; H, 4,35; N, 9,07. Funnet: C,
57,30; H, 4,45; N, 8,86.

Eksempel 3042-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(1-piperidiny)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
5 Eksempel 295 idet man anvendte piperidin istedenfor 3-
metoksypropylamin for å tilveiebringe et hvitaktig fast
stoff (utbytte: 180 mg, 79%). Smp. 160-161 °C. ¹H NMR (300
MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,46
(d, J = 18,0 Hz, 2H), 4,80 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,13 (s,
10 3H), 2,96 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 6H). MS (DCI-NH₃) m/z 416
(M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₂₀F₃N₃O₃S·H₂O: C, 52,04; H,
4,85; N, 10,11. Funnet: C, 52,21; H, 5,02; N, 9,75.

Eksempel 3052-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-hydroksypropylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
Eksempel 295 idet man anvendte 3-hydroksypropylamin
istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et hvitt
fast stoff (utbytte: 109,6 mg, 50%). Smp. 152-154 °C. ¹H
20 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J
= 18,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,48 (br, 1H), 4,79 (q, J =
17,4 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,81
(dt, J = 12,0, 12,0 Hz, 2H), 1,65 (tt, J = 12,0, 12,0 Hz,
2H). MS (DCI-NH₃) m/z 406 (M+H)⁺, m/z 423 (M+NH₄)⁺. Anal.
25 beregnet for C₁₆H₁₈F₃N₃O₄S: C, 47,41; H, 4,48; N, 10,37.
Funnet: C, 47,53; H, 4,33; N, 10,27.

Eksempel 3062-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propylamino]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
5 Eksempel 295 idet man anvendte (3-aminopropyl)imidazol
istedenfor 3-metoksypropylamin. Reaksjonsblandingen ble
konsentrert til tørrhet, og residuet ble renset under
anvendelse av RP-HPLC (Rainin Dynamax C-18-kolonne, 60 Å
porestørrelse, 21,4 mm i.d.). Kolonnen ble eluert med en
10 lineær gradient bestående av 20% acetonitril (inneholdende
0,1% TFA)/80% vann (inneholdende 0,1% TFA) til 100% aceto-
nitril (inneholdende 0,1% TFA) ved 15 ml/min over 70 minuter.
Toppen som tilsvarte tittelproduktet, ble oppsamlet og
lyofilisert for å tilveiebringe et beige hygroskopisk skum
15 (utbytte: 70,2 mg, 28%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (br
s, 1H), 7,97 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 16,2 Hz,
2H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 6,99 (br t,
1H, J = 13,2 Hz), 4,97 (dt, J = 18,0, 18,0 Hz, 2H), 3,97
(t, J = 13,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 1,81 (tt,
20 J = 13,2, 13,2 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 456 (M+H)⁺. Anal.
beregnet for C₁₉H₂₀F₃N₅O₃S·1,4 CF₃COOH: C, 42,57; H, 3,51;
N, 11,39. Funnet: C, 42,78; H, 3,58; N, 11,24.

Eksempel 3072-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2R-hydroksylpropylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
25

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
Eksempel 295 idet man anvendte (R)-(-)-2-propanolamin
istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et
hvitaktig fast stoff (utbytte: 109,6 mg, 50%). M.p. = 140-
30 142 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 18,0 Hz, 2H),
7,56 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,42 (br, 1H),
4,79 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,68 (m, 2H),
1,02 (d, J = 12,0 Hz, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 406 (M+H)⁺, m/z

423 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₆H₁₈F₃N₃O₄S: C, 47,41; H, 4,48; N, 10,37. Funnet: C, 47,56; H, 4,41; N, 10,25.

Eksempel 308

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-cyanoethylamino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 295 idet man anvendte 1-cyanoetylamin istedenfor 3-metoksypropylamin for å tilveiebringe et hvitaktig fast stoff (utbytte: 27 mg, 12%). Smp. 172-174 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,08 (br t, 1H), 4,87 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,17 (dt, J = 13,2, 13,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,39 (t, J = 13,2 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 418 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₆H₁₅F₃N₄O₃S: C, 48,00; H, 3,78; N, 13,99. Funnet: C, 48,28; H, 3,77; N, 13,80.

Eksempel 309

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-cyanoanilino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En suspensjon av 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (300 mg, 0,820 mmol), fremstilt ifølge metoden i Eksempel 193E, 4-aminobenzo-nitril (290 mg, 2,46 mmol) og sølvoksid (760 mg, 3,28 mmol) i pyridin (1,5 ml) ble omrørt ved 80 °C i 24 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og adsorbent på silikagel (2 g), og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Det adsorbente silikagel ble lagt over en Extract-Clean Cartridge® (Alltech, pakking: 10 g silikagel), og patronen ble eluert med en trinnvis heksaner/-acetongradient bestående av 60 ml hver av følgende blandinger: heksaner, 8:1 heksaner/acetone, 4:1, 2:1 og 1:1. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble slått sammen, konsentrert og videre renset under anvendelse av

HPLC (Technikrom Kromasil 60-5sil-kolonne, 20 mm x 25 cm). Kolonnen ble eluert med en lineær gradient bestående av 30% etylacetat/heksaner til 100% etylacetat med 10 ml/min i 50 minutter. Fraksjoner inneholdende produktet ble slått
 5 sammen og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe produktet som et beige fast stoff (utbytte: 149,9 mg, 41%). M.p. >230 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 18,0
 10 Hz, 2H), 5,06 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,02 (d, J = 12,0 Hz, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 466 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₁₅F₃N₄O₃S: C, 53,57; H, 3,37; N, 12,49. Funnet: C, 53,47; H, 3,49; N, 12,35.

Eksempel 310

15 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-[3-metoksy-5-(trifluormetyl)-anilino]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 309 idet man anvendte 3-metoksy-5-(trifluormetyl)-anilin istedenfor 4-aminobenzonitril for å tilveiebringe et
 20 brunt fast stoff (utbytte: 226,5 mg, 80%). Smp. 206-208 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 6,61 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 6,31 (br s, 1H), 4,90 (q, J = 17,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,94 (s, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 539
 25 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₇F₆N₃O₄S: C, 48,37; H, 3,29; N, 8,06. Funnet: C, 48,60; H, 3,33; N, 7,94.

Eksempel 311

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-anilino-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 309 idet man anvendte anilin istedenfor 4-aminobenzonitril for å tilveiebringe et beige fast stoff

(utbytte: 90 mg, 53%). Smp. 154-156 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,96-7,82 (m, 3H), 6,61 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,90 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 424 (M+H)⁺, m/z 441 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₆F₃N₃O₃S: C, 53,90; H, 3,81; N, 9,92. Funnet: C, 53,87; H, 3,73; N, 9,89.

Eksempel 312

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,5-dimetoksyfenylamino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 309 idet man anvendte 2,5-dimetoksyanilin istedenfor 4-aminobenzonitril for å tilveiebringe et beige fast stoff (utbytte: 140 mg, 53%). Smp. 95-96 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 6,0, 18,0 Hz, 1H), 4,89 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 484 (M+H)⁺, m/z 501 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₀F₃N₃O₅S: C, 52,17; H, 4,17; N, 8,69. Funnet: C, 52,47; H, 4,17; N, 8,43.

Eksempel 313

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-fluoranilino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 309 idet man anvendte 3-fluoranilin istedenfor 4-aminobenzonitril for å tilveiebringe et beige fast stoff (utbytte: 151,3 mg, 42%). Smp. 156-158 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 15,0, 15,0 Hz, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 5,04 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 442 (M+H)⁺, m/z 459

$(M+NH_4)^+$, m/z 476 $(M+2NH_4-H)^+$. Anal. beregnet for $C_{19}H_{15}F_4N_3O_3S \cdot 0,5 CH_3COCH_3$: C, 52,33; H, 3,85; N, 8,93. Funnet: C, 52,51; H, 3,58; N, 8,81.

Eksempel 314

5 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,4-difluoranilino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 309 idet man anvendte 2,4-difluoranilin istedenfor 4-aminobenzonitril for å tilveiebringe et beige fast stoff
 10 (utbytte: 63,1 mg, 17%). Smp. 170-175 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,05 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H). MS (DCI- NH_3) m/z 460 $(M+H)^+$, m/z 477 $(M+NH_4)^+$. Anal. beregnet for
 15 $C_{19}H_{14}F_5N_3O_3S$: C, 49,68; H, 3,07; N, 9,15; funnet: C, 50,00; H, 2,95; N, 9,10.

Eksempel 315

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,3,5-trifluoranilino)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 309 idet man anvendte 2,3,5-trifluoranilin istedenfor 4-aminobenzonitril for å tilveiebringe et lyst purpurfarvet fast stoff (utbytte: 85,3 mg, 22%). Smp. 190-194 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 7,90 (s, 1H),
 25 7,70 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,06 (q, J = 18,0 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H). MS (DCI- NH_3) m/z 495 $(M+NH_4)^+$. Anal. beregnet for $C_{19}H_{13}F_6N_3O_3S$: C, 47,80; H, 2,74; N, 8,80. Funnet: C, 47,51; H, 2,55; N, 8,63.

Eksempel 3162-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(4-fluoranilino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i
 5 Eksempel 309 idet man anvendte 4-fluoranilin istedenfor 4-aminobenzonitril for å tilveiebringe et beige fast stoff (utbytte: 15,8 mg, 4%). Smp. 158-160 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 6,61 (s, 2H), 4,89 (q, J = 17,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H).
 10 MS (DCI-NH₃) m/z 459 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₅F₄N₃O₃S·1,25 H₂O: C, 49,19; H, 3,80; N, 9,05. Funnet: C, 59,57; H, 3,53; N, 8,70.

Eksempel 317

15 2-Benzyl-4-(3-tienyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-Benzyl-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt i Eksempel 78 (150 mg, 0,4 mmol), tiofen-3-borsyre (66,5 mg, 0,52 mmol), CsF (145,8 mg, 0,96 mmol)
 20 og tetrakis-(trifenylfosfin)-palladium(0) (13,9 mg, 0,012 mmol) i DME (25 ml) ble omrørt under tilbakesløp i 6 timer. TLC (1CH₂Cl₂:1 heksaner:1,5 etylacetat) indikerte at alle utgangsmaterialer var forbrukt. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romstemperatur og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat. Det
 25 organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert under anvendelse av en silikagelkolonne (0,5:2,5:0,5 CH₂Cl₂/heksaner/etylacetat). Et gult pulver
 30 ble erholdt (utbytte: 50 mg, 31%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, J = 1,5 Hz, 9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 3 Hz, 3 Hz, 1H), 7,3-7,45 (m, 5H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (d, 9 Hz, 2H). MS (DCI-

NH₃) m/z 423 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₂ H₁₈N₂O₃S₂. 0,5 H₂O: C, 6,23; H, 4,43; N, 6,49. Funnet C, 61,29; H, 4,40; N, 6,16.

Eksempel 318

5 2-Benzyl-4-(2-benzofuranyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 317 idet man anvendte 2-benzofuranborsyre-3-tiofenborsyre (utbytte: 46 mg, 25%). ¹H NMR (300
10 MHz, CDCl₃) δ 3,13 (s, 3H), 5,5 (s, 2 H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,3-7,42 (m, 3H), 7,45-7,7 (m, 5H), 7,79 (s, 1H) 8,0 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H). MS (DCI-NH₃), m/z 457 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₆H₂₀N₂O₄S·H₂O: C, 65,80; H, 4,67; N, 5,90. Funnet C, 65,44; H, 4,42; N,
15 6,14.

Eksempel 319

2-Benzyl-4-(1,3-dihydro-1-okso-5-isobenzofuranyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
20 beskrevet i Eksempel 221 idet man anvendte 2-benzyl-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 78, istedenfor 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 112 mg, 44%). Smp. > 250 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,20 (s,
25 3H), 5,34 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,30-7,44 (m, 6H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₆H₂₀N₂O₅S: C, 65,46; H, 4,33; N, 5,87. Funnet: C, 65,56; H, 4,48; N,
30 5,75.

Eksempel 3202-Benzyl-4-(5-klor-2-tienyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 317 idet man anvendte 4-klor-2-tiofenborsyre istedenfor 3-tiofenborsyre (utbytte: 21 mg, 17%).
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,15 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,5 = 7,6 (m, 4H), 7,6 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃), m/z 457 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₁₅ClN₂O₃S: C, 57,68; H, 4,03; N, 7,47. Funnet C, 57,61; H, 3,84; N, 7,14.

Eksempel 3212-Benzyl-4-(3-nitrofenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 317 idet man anvendte 3-nitrobenzenborsyre istedenfor 3-tiofenborsyre (utbytte: 20 mg, 11%).
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,0 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,6-7,8 (m, 9H), 7,8 (t, J = 4,5 Hz, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (m, 1H). MS (DCI-NH₃), m/z 462 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉N₃O₅S. 0,75 H₂O: C, 60,68; H, 4,35; N, 8,84. Funnet C, 60,99; H, 3,97; N, 8,35.

Eksempel 3222-Benzyl-4-(4-vinylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 317 idet man anvendte 4-vinylbenzenborsyre istedenfor 3-tiofenborsyre (utbytte: 40 mg, 23%).
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s, 3H), 5,28 (d, J = 12 Hz,

1H), 5,41 (s, 2H), 5,74 (d, J = 18 Hz, 1H) 6,65 (dd, J = 12 Hz, 18 Hz, 1H), 7,1-7,6 (m, 11H) 7,83 (d, J = 3 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H). MS (DCI-NH₃), m/z 443 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₆H₂₂N₂O₃S: C, 70,57; H, 5,01; N, 6,33. Funnet C, 70,34; H, 4,67; N, 5,97.

Eksempel 323

2-Benzyl-4-(4-trifluormetylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 317 idet man anvendte 4-(trifluormetyl)benzenborsyre istedenfor 3-tiofenborsyre (utbytte: 101 mg, 52%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 8H), 7,55-7,6 m, 3H), 7,85 (s, 2H), 7,9 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 485 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₁₉F₃N₂O₃S·0,25 H₂O: C, 61,40; H, 4,01; N, 5,72. Funnet C, 61,26; H, 4,01; N, 5,35.

Eksempel 324

2-Benzyl-4-(2-metoksyfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 317 idet man anvendte 2-metoksybenzenborsyre istedenfor 3-tiofenborsyre (utbytte: 75 mg, 42%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,01 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 5,40 (dd, J = 12 Hz, 18 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 1,5 Hz, 9 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 6H), 7,55 (dd, J = 1,5 Hz, 9 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 447 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₂₂N₂O₄S·0,5 H₂O: C, 65,91; H, 5,08; N, 6,14. Funnet C, 65,86; H, 5,08; N, 5,58.

Eksempel 3252-Benzyl-4-(3,4-dimetylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 2-Benzyl-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyrid-
 5 azinon (150 mg, 0,4 mmol) fremstilt i Eksempel 78 ble
 oppløst i vannfritt DME (10 ml) og oppvarmet til tilbakeløp
 med 3,4-dimetylbenzenborsyre i nærvær av CsF (146 mg, 0,96
 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (14 mg, 0,012
 mmol) i 6 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble
 10 reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert med
 etylacetat (100 ml). Det organiske lag ble vasket med
 saltvann, tørket over MgSO₄ og inndampet *in vacuo*.
 Forbindelsen ble renset på en silikagelkolonne, idet man
 eluerte med 30% etylacetat i pentaner, hvilket ga den
 15 ønskede forbindelse (utbytte: 100 mg, 56%). ¹H NMR (300
 MHz, CDCl₃) δ 2,15, 2,20 (2s, 3H), 2,25, 2,30 (2s, 3H),
 3,05, 3,08 (2s, 3H), 5,35, 5,40 (2s, 2H), 6,60-7,1 (m, 3H),
 7,30-7,40 (m, 4H), 7,42-7,60 (m, 2H), 7,70-8,02 (m, 4H).
 MS (DCI-NH₃) m/z 445 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
 20 C₂₆H₂₄N₂O₃S·H₂O: C, 67,51; H, 5,66; N, 6,05. Funnet: C,
 67,45; H, 5,56; N, 5,85.

Eksempel 3262-Benzyl-4-(3-fluor-4-metoksyfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 25 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 325 idet man anvendte 3-fluor-4-
 metoksybenzenborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre
 (utbytte: 35 mg, 19%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s,
 3H), 3,85 (s, 3H), 5,3, 5,4 (2s, 2H), 6,75-7,03 (m, 3H),
 30 7,3-7,40 (m, 5H), 7,4-7,55 (dd, J = 1,5 Hz; 7,5 Hz, 2H),
 7,8-7,95 (m, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺. Anal.
 beregnet for C₂₅H₂₁N₂O₄S·^{0,25} H₂O: C, 64,02; H, 4,62; N,
 5,97. Funnet: C, 63,93; H, 4,54; N, 5,43

Eksempel 3272-Benzyl-4-[3-(2-metoksyppyridyl)]-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 325 idet man anvendte 2-metoksy-3-
pyridylborsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre
(utbytte: 35 mg, 19%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s,
3H), 3,58 (s, 3H), 5,4 (dd, J = 15 Hz, 18 Hz; 2H), 6,88 (m,
1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,5-7,6 (dd, J = 1,5 Hz; 7,5 Hz,
10 3H), 7,82 (s, 1H), 7,85 (d, J = 18 Hz, 2H), 8,15 (br s,
1H). MS (DCI-NH₃) m/z 448 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
C₂₄H₂₁N₃O₄S: C, 64,42; H, 4,73; N, 9,39. Funnet: C, 64,17;
H, 5,11; N, 9,04

Eksempel 328

15 2-Benzyl-4-(3-etoksyfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 325 idet man anvendte 3-etoksybenzen-
borsyre istedenfor 3,4-dimetylbenzenborsyre (utbytte: 115
20 mg, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (t, J = 7,5 Hz,
3H), 3,05 (s, 3H), 3,89 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H),
6,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,8 (dd,
J = 1,5 Hz, 9 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,3-7,4 (m,
5H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 3H). MS (DCI-NH₃)
25 m/z 461 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₆H₂₄N₂O₄S·0,5H₂O: C,
66,50; H, 5,36; N, 5,96. Funnet: C, 66,39; H, 5,02; N, 5,77

Eksempel 3292-Benzyl-4-(4-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-(2H)-pyridazinon329A. 2-Benzyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194A, idet man anvendte benzylhydrazinhydroklorid istedenfor 4-fluorfenylhydrazinhydroklorid (utbytte: 7,86 g, 60%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,27 (s, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H), 8,19 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 345 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 10

329B. 2-Benzyl-5-brom-4-metoksy-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194B, idet man anvendte 2-benzyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon i 2-(4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 2,877 g; 85%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,14 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,26-7,38 (m, 5H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 312 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.
- 15

329C. 2-Benzyl-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 20 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 6, idet man anvendte 2-benzyl-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon i 2-benzyl-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 3,705 g). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,52 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,26-7,41 (m, 7H), 7,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 356 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.
- 25

329D. 2-Benzyl-4-(4-fluorbenzyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 233 idet man anvendte 4-fluorbenzyl-
 5 magnesiumklorid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid og 2-benzyl-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble anvendt istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

10 329E. 2-Benzyl-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Sulfidforbindelsen (Eksempel 329D) ble oksidert til metylsulfonylforbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10. Smp. 186-189 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,27 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,94-7,05
 15 (m, 4H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,67 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,03 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₂₁N₂O₃S: C, 66,95; H, 4,72; N, 6,25. Funnet: C, 66,68; H, 4,75; N, 6,14.

Eksempel 330

20 2-(tert.-Butyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

330A. 2-(tert.-Butyl)-4,5-diklor-3(2H)-pyridazinon

En løsning av mukoklosyre (33,8 g, 200 mmol) og tert.-butylhydrazinhydroklorid (24,9 g, 200 mmol) i metanol (400
 25 ml) ble omrørt under tilbakeløp over natten. Metanol ble fjernet *in vacuo*, og residuet ble fordelt mellom eter og vann. Det organiske lag ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 100% heksaner).
 30 Produkt-inneholdende fraksjoner ble slått sammen og tittelforbindelsen ble krystallisert fra eter/heksaner

(utbytte: 10,0 g, 22,6%). Smp. 63-64 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,65 (s, 9H), 7,73 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 238 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

330B. 2-(tert.-Butyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-klor-3(2H)-pyridazinon

En omrørt, romstemperatur løsning av 3-metyl-1-butanol (0,5 ml, 4,52 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med en 60% oljesuspensjon av natriumhydrid (0,24 g, 5,88 mmol). Etter 5 minutter hadde hydrogengassutviklingen opphørt, deretter ble diklor-mellomproduktet fra Eksempel 330A (1,0 g, 4,52 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 20 timer. Reaksjonen ble undertrykket med 10% vandig sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 100% heksaner). Tittelforbindelsen ble erholdt som en lysegul olje (utbytte: 0,7 g, 56,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,63 (s, 9H), 1,64 (q, J = 6 Hz, 2H), 1,85 (nonet, J = 6 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 273 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 290 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

330C. 2-(tert.-Butyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metyltio)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

En løsning av mellomproduktet fra Eksempel 330B (700 mg, 2,57 mmol), 4-(metyltio)benzenborsyre (560 mg, 3,34 mmol), cesiumkarbonat (2,17 g, 6,67 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (210 mg, 0,18 mmol) i dimetoksyetan (40 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 timer. Varmekilden ble deretter fjernet, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 64 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe en brun olje. Denne olje ble renset ved kolonnekromatografi to ganger (silikagel, 97:3 heksaner/-etylacetat, deretter 96:4 heksaner/etylacetat) for å

tilveiebringe et halvfast produkt (utbytte: 270 mg, 29,2%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1,49 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 1,63 (nonet, $J = 6$ Hz, 1H), 1,69 (s, 9H), 2,52 (s, 3H), 7,32 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1H). MS (DCI) m/z 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

330D. 2-(tert.-Butyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden

beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(tert.-butyl)-

4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

i 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

(utbytte: 188 mg, 63,9%). Smp. 138-139°C. ^1H NMR (300 MHz,

CDCl_3) δ 0,81 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 1,48 (q, $J = 6$ Hz, 2H),

1,48-1,68 (m, 1H), 1,69 (s, 9H), 3,10 (s, 3H), 4,38 (t, $J =$

6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J =$

9 Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. beregnet

for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 61,20; H, 7,19; N, 7,14. Funnet: C,

61,13; H, 7,23; N, 6,89.

Eksempel 331

2-(3-Klorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden

beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(3-klorfenyl)-

4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel

207C) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)-

fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 3,31 g, 96%). Smp. 112-

114 °C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,31 (m, 3H), 4,10 (m,

3H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,07

(m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 408

($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C,

54,68; H, 3,95; N, 7,08. Funnet: C, 54,59; H, 3,65; N,

6,98.

Eksempel 3322-(3-Klorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon

En suspensjon av 2-(3-klorfenyl)-4-(metoksy)-5-[4-(metyl-
 5 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (6,26 g, 16 mmol) i 5%
 NaOH (54 ml) dioksan (39,4 ml) ble oppvarmet under tilbake-
 løp og omrørt i 1,5 timer. etterhvert som reaksjonen
 skrider frem, blir løsningen orange og homogen. Blandingen
 ble avkjølt og helt i 1N HCl, med konstant omrøring. Det
 10 resulterende hvite faste stoff ble filtrert og skylt med
 H₂O og fikk tørkes over natten. Det nesten tørre produkt
 ble tatt opp i CH₂Cl₂ og destillert azeotropt med toluen
 for å fjerne ethvert gjenværende H₂O, for å tilveiebringe
 det ønskede produkt som et hvitt fast stoff (utbytte: 6,79
 15 g, >100%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,27 (s, 3H), 7,51-
 7,62 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,03 (m, 4H),
 8,24 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 377 (M+H)⁺, 396 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 333

20 2-(3-Klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
 3(2H)-pyridazinon

Til en 0 °C løsning av 2-(3-klorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-
 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i
 Eksempel 332, (6,79 g, 16 mmol) i pyridin (160 ml) ble
 tilsatt p-toluensulfonylchlorid (3,06 g, 16 mmol). Løsningen
 25 fikk langsomt oppvarmes til romtemperatur med omrøring
 under nitrogen. Etter 2,5 timer ble blandingen helt i H₂O
 med konstant omrøring. Det resulterende hvitaktige faste
 stoff ble filtrert, skylt med H₂O og tørket for å tilveie-
 bringe det ønskede produkt (utbytte: 6,26 g, 79%). Smp.
 30 198-200 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,35 (s, 3H), 3,28
 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,52-7,64 (M, 5H), 7,70 (m, 3H),
 7,89 (m, 2H), 8,32 (s, 1H). MS APCI⁺ 531 (M+H)⁺, 548
 (M+H₂O)⁺, APCI⁻ 493 (M+35)⁻. Anal. beregnet for

C₂₄H₁₉ClN₂O₆S₂: C, 54,29; H, 3,61; N, 5,28. Funnet: C, 54,55; H, 3,46; N, 5,57.

Eksempel 334

2-(3-Klorfenyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 2-(3-klorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 332, i POCl₃ ble oppvarmet til tilbaketilbake i 3 timer under omrøring under nitrogen. Blandingen ble avkjølt til roms-
 10 temperatur og helt i is med konstant omdreining. Det resulterende hvite faste stoff ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med H₂O, tørket over MgSO₄ og konsentrert til et fast stoff. Det urensede produkt ble rensert under anvendelse av flash-
 15 kromatografi (SiO₂, idet man eluerte med 1:1 etylacetat/-heksaner) for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 0,151 g, 29%). Smp. 203-204 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,29-3,36 (3H, obstructed by H₂O), 7,60 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,14 (m, 2H), 8,25 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 395 (M+H)⁺, 412 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₃S: C, 51,66; H, 3,06; N, 7,09. Funnet: C, 51,67; H, 3,03; N, 6,93.

Eksempel 335

2-(3-Klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en omrørt suspensjon av 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 333, (0,175 g, 0,33 mmol) i THF (3,3 ml) ble tilsatt isobutanol (0,03 ml, 0,33 mmol) og NaH (0,0132 g, 0,33 mmol). Den resulterende løsning ble omrørt under
 30 nitrogen i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt i H₂O og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske

ekstrakter ble tørket over MgSO_4 og konsentrert *in vacuo*. Det urensede faste stoff ble renset under anvendelse av flash-kromatografi (SiO_2 , 2:1 heksaner:etylacetat) for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 0,1088 g 76%).

- 5 Smp. 166-169 °C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,78 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1,84 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 4,20 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 450 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 57,07; H, 5,01; N, 6,33. Funnet: C, 57,06; H, 4,78; N, 6,13.

Eksempel 336

2-(3-Klorfenyl)-4-(t-butoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte t-butanol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,093 g, 66%). Smp. 232-235 °C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,18 (s, 9H), 3,30 (s, 3H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 450 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 58,26; H, 4,89; N, 6,47. Funnet: C, 58,21; H, 4,88; N, 6,28.

Eksempel 337

2-(3-Klorfenyl)-4-(cykloheksyloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 25 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte cykloheksanol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,139 g, 92%). halvfast; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09-1,50 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 5,19 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (m, 2H). MS APCI $^+$ 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 476 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$) $^+$, APCI $^-$ 458 (M) $^-$, 493 (M+35) $^-$. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0,25$

H₂O: C, 59,60; H, 5,11; N, 6,04. Funnet: C, 59,48; H, 4,86; N, 5,88.

Eksempel 338

5 2-(3-Klorfenyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte neopentylalkohol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,109 g, 74%). Smp. 151-153 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,78 (s, 9H), 3,29 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 10 7,92 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 447 (M+H)⁺, 464 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₃ClN₂O₄S: C, 59,12; H, 5,19; N, 6,27. Funnet C, 59,40; H, 5,31; N, 5,99.

15 Eksempel 339

2-(3-Klorfenyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 3-metyl-1-butanol ble anvendt istedenfor isobutanol (utbytte: 0,229 g, 80,5%). Smp. 134-135 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,79 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,42-1,64 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,43 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 447 20 (M+H)⁺, 464 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₃ClN₂O₄S: c, 25 59,12; H, 5,19; N, 6,27. Funnet: C, 58,91; H, 5,12; N, 6,01.

Eksempel 3402-(3-Klorfenyl)-4-(3-oktyn-1-yloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 3-oktyn-1-ol
istedenfor isobutanol (utbytte: 0,128 g, 77%). Olje. ¹H NMR
(300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (m, 3H), 1,25-1,44 (m, 4H), 2,05 (m,
2H), 2,52 (m, 2H), 4,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,43 (m, 2H),
7,59 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,92 (s, 1H). MS
10 (DCI-NH₃) m/z 485 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₂₅ClN₂O₄S:
C, 61,94; H, 5,20; N, 5,78. Funnet: C, 61,82; H, 4,99; N,
5,57.

Eksempel 3412-(3-Klorfenyl)-4-[2-(dimetylamino)etoksy]-5-[4-(metyl-
15 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte N,N-(dimetyl)-
etanolamin istedenfor isobutanol (utbytte: 0,111 g, 75%).
Smp. 110-113 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,29 (bs, 6H),
20 2,68 (bs, 2H), 4,68 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 2H),
7,57 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,07 (m, 2H). MS
(DCI-NH₃) m/z 448 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₂ClN₃O₄S
-0,50 H₂O: C, 55,19; H, 5,07; N, 9,19. Funnet: C, 55,24; H,
4,97; N, 9,07.

Eksempel 3422-(3-Klorfenyl)-4-[2-metyl-1-(1-metyletyl)propoksy]-5-[4-
25 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2,4-dimetyl-3-
30 pentanol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,075 g, 48%).

Halvfast; ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 0,79 (m, 12H), 1,78-1,92 (m, $J = 6$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 5,40 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,17 (m, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 492

5 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ (0,75 H_2O): C, 59,00; H, 5,88; N, 5,78. Funnet: C, 58,83; H, 5,74; N, 5,52.

Eksempel 343

10 2-(3-Klorfenyl)-4-(fenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte fenol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,053 g, 35%). Smp. 205-207 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 3,28 (s, 3H), 7,08 (m, 3H), 7,31 (m 15 2H), 7,50-7,64 (m, 3H), 7,73 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,40 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 470 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 60,99; H, 3,78; N, 6,19. Funnet: C, 60,79; H, 3,65; N, 5,87.

Eksempel 344

20 2-(3-Klorfenyl)-4-[3-(dimetylamino)fenyl]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 3-(dimetylamino)fenol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,057 g, 60%). Smp. 191-193; ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 2,85 (s, 6H), 3,27 25 (s, 3H), 6,36 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,39 (s, 1H). MS APCI $^+$ 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, APCI $^-$, 495 (M) $^-$, 590 ($\text{M}+35$) $^-$. Anal. beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 60,54; H, 4,47; N, 8,47.

30 Funnet: C, 60,04; H, 4,49; N, 8,26.

Eksempel 3452-(3-Klorfenyl)-4-(4-metoksyfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 4-metoksyfenol
istedenfor isobutanol (utbytte: 0,080 g, 69%). Smp. 182-184
°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,27 (s, 3H), 3,70 (s, 3H),
6,84 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,72 (m, 1H),
7,90 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 8,38 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
10 483 (M+H)⁺, 500 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉ClN₂O₅S:
C, 59,64; H, 3,97; N, 5,80. Funnet: C, 59,86; H, 3,94; N,
5,62.

Eksempel 3462-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metyl-
15 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2-(3,4-difluor-
fenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyrid-
azinon istedenfor 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metyl-
20 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 150 mg, 61%).
Smp. 116-117 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (d, 6H),
1,84, (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 4,2 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,6
(m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,21 (s,
1H). MS (DCI-NH₃) m/z 435 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺. Anal.
25 beregnet for C₂₁F₂H₂₀N₂O₄S: C, 58,06; H, 4,64; N, 6,45.

Eksempel 3472-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-metyl-1-butoksy)-5-[4-(metyl-
sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
30 beskrevet i Eksempel 346 idet man anvendte 3-metyl-1-

butanol istedenfor isobutanol (utbytte: 63 mg, 23%). Smp. 121-123 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (d, 6H), 1,48, (m, 3H), 3,3 (s, 3H), 4,43 (t, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,2 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₂F₂N₂O₄S: C, 58,92; H, 4,94; N, 6,25. Funnet, C, 59,22; H, 4,97; N, 6,07.

Eksempel 348

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 346 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(3-difluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-fluorfenol istedenfor isobutanol Smp. 168-170 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,39 (s, 3H), 7,15 (d, 4H), 7,51 (m, 1H), 7,6 (m, 1H) 7,75 (m, 3H), 7,97 (t, 1H); 8,4 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 491 (M+H)⁺, 508 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₄F₄N₂O₄S: C, 56,33; H, 2,88; N, 5,71. Funnet, C, 56,07; H, 2,94; N, 5,33.

Eksempel 349

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 346 idet man anvendte neopentylalkohol istedenfor isobutanol (utbytte: 1,18 g, 94%). Smp. 126-128 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (s, 9H), 3,3 (s, 3H), 4,1 (s, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for

C₂₂H₂₂F₂N₂O₄S: C, 58,92; H, 4,94; N, 6,25. Funnet: C, 59,03; H, 5,03; N, 6,18.

Eksempel 350

5 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-[2-(isopropoksy)etoksy]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 346 idet man anvendte 2-(isopropoksy)-etanol istedenfor isobutanol (utbytte: 432 mg, 72%). Smp. 105-107 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (d, 6H), 3,3 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,01 (m, 4H), 8,2 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺, 482 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₂F₂N₂O₅S: C, 56,89; H, 4,77; N, 6,03. Funnet, C, 57,03; H, 4,65; N, 5,83.

15 Eksempel 351

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-metylpentyloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 346 idet man anvendte 3-metylpentyl-1-ol istedenfor isobutanol (utbytte: 400 mg, 80%). Smp. 100-102 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 (m, 6H), 1,05 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,2 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 463 (M+H)⁺, 480 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₄F₂N₂O₄S: C, 59,73; H, 5,23; N, 6,06. Funnet, C, 59,78; H, 5,31; N, 6,00.

Eksempel 352

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-metyl-3-penten-1-yloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-5-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 346 idet man anvendte 4-metyl-3-penten-1-ol istedenfor isobutanol (utbytte: 405 mg, 67,8%). Smp. 88-90 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,5 (d, 6H), 2,27 (m, 2H) 3,3 (s, 3H), 4,43 (t, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (d, 2H), 8,06 (d, 2H),
 10 8,2 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 461 (M+H)⁺, 478 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₂F₂N₂O₄S: C, 59,99; H, 4,82; N, 6,08. Funnet, C, 59,88; H, 4,76; N, 5,84.

Eksempel 353

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-[3-(metoksy)butoksy]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 346 idet man anvendte 3-metoksybutyl-
 1-ol istedenfor isobutanol (utbytte: 350 mg, 68%) . Smp. 99-101 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, 3H), 1,7 (m,
 20 2H), 3,05 (s, 3H), 3,2 (m, 1H) 3,3 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H) 8,01 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,2 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺, 482 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₂F₂N₂O₅S: C, 56,89; H, 4,77; N, 6,03. Funnet, C, 56,60; H, 4,83; N,
 25 5,96.

Eksempel 354

2-(3-Klorfenyl)-4-(N-metylbenzylamino)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon:

Til en hurtig omrørt 0°C blanding av N-metylbenzylamin
 30 (67,5 mg, 0,56 mmol) og tetrahydrofuran (3,7 ml) ble

langsomt tilsatt dråpevis en n-BuLi-løsning (0,235 ml, 0,59 mmol, 2,5 M i heksaner). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter ved 0 °C og 1 time ved 23 °C. Løsningen ble avkjølt til -78 °C, og en tetrahydrofuranløsning (10-15 ml) av 2-(3-klorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (200 mg, 0,56 mmol) ble langsomt tilsatt langs reaksjonskarets indre vegg. Denne reaksjonsblanding ble omrørt over natten, langsomt oppvarmende til 23 °C idet kjølebadet inndampet. Reaksjonen ble undertrykket med vann og fortynnet med et stort overskudd av etylacetat. Lagene ble separert, og etylacetatlaget ble vasket med ytterligere vann og saltvann og tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (flash-silika-gel, etylacetat/heksaner 1:9) for å tilveiebringe 2-(3-klorfenyl)-4-(N-metyl benzylamino)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 145 mg, 58%).

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(3-klorfenyl)-4-(N-metylbenzylamino)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 143 mg, 95%). Smp. 60-85 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,46 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,32-7,48 (m, 5H), 7,60 (ddd, J = 7,2, 1,8, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 1,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 480 (M+H)⁺.

Eksempel 355

2-(4-Fluorfenyl)-4-(1-piperidiny)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en noe heterogen løsning av piperidin (99,7 mg, 1,17 mmol) og toluen (8 ml) avkjølt til -78 °C ble langsomt tilsatt dråpevis en n-BuLi løsning (0,235 ml, 0,59 mmol, 2,5 M i heksaner). Etter omrøring ved -78 °C i 10 minutter ble kjølebadet fjernet, og blandingen ble omrørt i ytter-

ligere 1 time ved 23 °C. 2-(4-Fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (400 mg, 1,17 mmol) ble oppløst i porsjoner i toluen (3 x 6-7 ml alikvoter) med en varmepistol og avkjølt til 0 °C før overføring med en
 5 sprøyte til litiumamidløsningen (avkjølt til -78 °C). Tilsetningen ble utført langsomt langs reaksjonskarets indre vegg. Denne reaksjonsblanding ble omrørt over natten, langsomt oppvarmende til 23 °C idet kjølebadet inndampet. Reaksjonen ble undertrykket med vann og fortynnet med et
 10 stort overskudd av etylacetat. Lagene ble separert, og etylacetatlaget ble vasket med ytterligere vann og saltvann og tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (flash-silikagel, etylacetat/-heksaner 1:2) for å tilveiebringe 440 mg (95%) av 2-(4-
 15 fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-4-piperidino-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10, idet man anvendte 2-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-4-piperidino-3(2H)-pyridazinon
 20 istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 165 mg, 98%). Smp. 80-100 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (br s, 6H), 2,59 (br s, 4H), 3,14 (s, 3H), 7,17 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,06 (d, J =
 25 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 428 (M+H)⁺. Pulverisert out i CH₂Cl₂/C₆H₁₄. Anal. beregnet for C₂₂H₂₂FN₃O₃S·0,25C₆H₁₄: C, 62,85; H, 5,72; N, 9,35. Funnet: C, 62,46; H, 5,77; N, 9,13.

Eksempel 356

30 2-(4-Fluorfenyl)-4-(1-pyrrolidinyll)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 355 idet man anvendte pyrrolidin for piperidin (utbytte: 107 mg, 82%). Smp. 192-195 °C. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 1,71-1,80 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 4H), 7,16 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 2H), 7,47-7,60 (m, 5H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 414 (M+H)⁺.
 Anal. beregnet for C₂₁H₂₀FN₃O₃S: C, 61,00; H, 4,87; N, 10,16. Funnet: C, 60,95; H, 4,94; N, 10,07.

Eksempel 357

2-(3-Klorfenyl)-4-(4-metylfenyltio)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en omrørt suspensjon av 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-
 10 [4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 333, (0,0802 g, 0,15 mmol) i EtOH (1,5 ml) ble tilsatt tiokresol (0,019 g, 0,15 mmol) og K₂CO₃ (0,0203 g, 0,15 mmol). Suspensjonen ble oppvarmet til 50 °C med omrøring i 2,5 timer. Blandingen ble helt i H₂O med konstant
 15 omrøring. Den resulterende felling ble filtrert, skylt med H₂O og tørket for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 0,060 g, 83%). Smp. 178-178 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,19 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 6,95 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,88 (m, 2H),
 20 8,08 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 483 (M+H)⁺, 500 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for: C₂₄H₁₉ClN₂O₃S₂·0,75 H₂O: C, 58,05; H, 4,16; N, 5,64. Funnet: C, 57,99; H, 3,69; N, 5,76.

Eksempel 358

2-(3-Klorfenyl)-4-(2-pyridyltio)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 357, idet man anvendte 2-merkaptopyridin istedenfor tiokresol (utbytte: 0,061 g, 39%). Smp. 110-114 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,28 (s, 3H), 7,16
 30 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,51-7,71 (m, 5H), 7,81 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,34 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 470 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₆ClN₃O₃S₂·0,50 H₂O: C,

55,16; H, 3,57; N, 8,77. Funnet: C, 54,88; H, 3,19; N, 8,59.

Eksempel 359

2-(3-Klorfenyl)-4-(fenylmetyltio)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en omrørt suspensjon av 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 333, (0,175 g, 0,33 mmol) i THF (3,3 ml) ble til-satt benzyl-merkaptan (0,04 ml, 0,33 mmol) og TEA (0,046 ml, 0,33 mmol). Den resulterende løsning ble omrørt ved romstemperatur under nitrogen i 1 time. Blandingen ble helt i H₂O og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende råprodukt ble renset under anvendelse av flash-kromatografi (SiO₂, 2:1 heksaner:etylacetat) for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 0,136 g 85%). Smp. 142-145 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,31 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 8,01 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 483 (M+H)⁺, 500 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉ClN₂O₃S₂: C, 59,68; H, 3,96; N, 5,80. Funnet: C, 59,40; H, 4,11; N, 5,71.

Eksempel 360

2-(3-Klorfenyl)-4-(2-furylmetyltio)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 359, idet man anvendte furfuryl-merkaptan istedenfor benzyl-merkaptan (utbytte: 0,162 g, 100%). Smp. 140-149 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,31 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 7,50-7,67 (m, 6H), 7,77 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,08 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 473 (M+H)⁺, 490 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for

C₂₂H₁₇ClN₂O₄S₂: C, 55,87; H, 3,62; N, 5,92. Funnet: C, 55,84; H, 3,61; N, 5,82.

Eksempel 361

2-(3-Klorfenyl)-4-[2-(metylpropyl)tio]-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 359, idet man anvendte 2-metyl-1-propantiol istedenfor benzyl-merkaptan (utbytte: 0,134 g, 91%). Olje. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,61 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,54-1,69 (m, 1H), 2,91 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 8,04 (m, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₁ClN₂O₃S₂ (0,50 H₂O): C, 55,07; H, 4,84; N, 6,11. Funnet: C, 54,70; H, 4,64; N, 5,85.

Eksempel 362

2-(3-Klorfenyl)-4-(cyklopentyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en -78 °C løsning av 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremstilt i Eksempel 333, (0,175 g, 0,33 mmol) i THF (3,3 ml) ble til-satt cyklopentylmagnesiumklorid (0,17 ml, 1,0 M i dietyl-eter). Den resulterende løsning ble omrørt under nitrogen mindre enn 1 time med oppvarming til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende råprodukt ble rensset under anvendelse av flash-kromatografi (SiO₂, 2:1 etylacetat:heksaner) for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 0,1328 g, 94%). Smp. 155-157 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1,50 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,90 (m, J = 8 Hz, 1H), 3,26-3,37 (3H, obstructed by H₂O), 7,49-7,63 (m, 3H), 7,71 (m, 3H),

7,97 (s, 1H), 8,10 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₁ClN₂O₃S: C, 61,60; H, 4,93; N, 6,53. Funnet: C, 61,48; H, 4,81; N, 6,22.

Eksempel 363

5 2-(3-Klorfenyl)-4-(3-metylpropyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen, en olje, ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 362, idet man anvendte isobutylmagnesiumklorid istedenfor cykloheksylmagnesium-
 10 klorid, (utbytte: 0,132 g, 96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,77 (d, J = 6 Hz, 6H), 2,08 (m, 1H), 2,54 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,11 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 417 (M+H)⁺, 434 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₁ClN₂O₃S·0,50 H₂O: C,
 15 59,21; H, 5,20; N, 6,57. Funnet: C, 59,27; H, 5,40; N, 6,12.

Eksempel 364

2-(3-Klorfenyl)-4-(cykloheksylmetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 Tittelforbindelsen, en olje, ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 362, idet man anvendte cykloheksylmetylmagnesiumbromid istedenfor cyklopentylmagnesiumklorid (utbytte: 0,0579 g, 38%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,66 (m, 2H), 1,03 (m, 3H), 1,50 (m, 6H), 1,61
 25 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,27-3,42 (3H, obstructed by H₂O), 7,50-7,66 (m, 3H), 7,75 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,10 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₂₅ClN₂O₃S: C, 63,08; H, 5,51; N, 6,13. Funnet: C, 63,08; H, 5,47; N, 6,04.

Eksempel 3652-(3-Klorfenyl)-4-(2-cykloheksyletyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 362, idet man anvendte cykloheksyl-
 etylmagnesiumbromid istedenfor cyklopentylmagnesiumklorid
 (utbytte: 0,165 g, 94%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 0,76
 (m, 3H), 0,99-1,21 (m, 5H), 1,31-1,62 (m, 8H), 2,42-2,56
 (1H, obstructed by DMSO), 3,25-3,34 (2H, obstructed by
 10 H_2O), 7,48-7,65 (m, 3H), 7,48-7,65 (m, 3H), 7,76 (m, 3H),
 8,01 (s, 1H), 8,10 (m, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$,
 488 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 63,75;
 H, 5,78; N, 5,95. Funnet: C, 63,48; H, 5,70; N, 5,67.

Eksempel 366

15 2-(3-Klorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 362, idet man anvendte 3-metylbutyl-
 magnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid
 20 (utbytte: 0,0221 g, 16%). Smp. 60-65 °C. ^1H NMR (300 MHz,
 DMSO d_6) δ 0,75 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,32-1,52 (m, 3H), 3,31
 (s, 3H), 7,50-7,65 (m, 3H), 7,77 (m, 3H), 8,03 (s, 1H),
 8,11 (m, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 448 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.
 Anal. beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 60,68; H,
 25 5,43; H, 6,43. Funnet C, 60,29; H, 5,60; N, 6,17.

Eksempel 3672-(3-Klorfenyl)-4-benzyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 30 beskrevet i Eksempel 362, idet man anvendte benzyl-

magnesiumklorid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid. Smp. 174-177 °C (utbytte: 25,9 g, 57%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,30 (s, 3H), 3,91 (bs, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,51-7,64 (m, 3H), 7,72 (m, 3H), 8,07 (m, 2H),
 5 8,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺, 468 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉ClN₂O₃S: C, 63,92; H, 4,25; N, 6,21. Funnet: C, 63,69; H, 4,28; N, 6,02.

Eksempel 368

2-(3-Klorfenyl)-4-cykloheksyl-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
 10 3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 362 idet man anvendte cykloheksylmagnesiumklorid istedenfor cyklopentylmagnesiumklorid (utbytte: 0,099 g, 68%). Smp. 85-90 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 15 CDCl₃) δ 1,01-1,30 (m, 3H), 1,48-1,69 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,50-7,62 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 8,11 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺, 460 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₃ClN₂O₃S (1,25 H₂O): C, 59,34; H, 5,52; N, 6,01.
 20 Funnet: C, 59,02; H, 5,24; N, 5,65.

Eksempel 369

2-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 228 idet man anvendte 4-fluorbenzylmagnesiumklorid istedenfor cyklopentylmagnesiumklorid (utbytte: 0,1895 g, 41%). Smp. 183-185 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 25 DMSO d₆) δ 3,25-3,36 (3H, obstructed by H₂O), 3,89 (bs, 2H), 6,97-7,09 (m, 4H), 7,50-7,64 (m, 3H), 7,71 (m, 3H), 8,06
 30 (m, 2H), 8,11 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₈ClFN₂O₃S: C, 61,47; H, 3,87; N, 5,97. Funnet: C, 61,23; H, 3,84; N, 5,77.

Eksempel 3702-(3-Klorfenyl)-4-(4-metylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 362 idet man anvendte p-tolyl-
magnesiumbromid istedenfor cyklopentylmagnesiumklorid
(utbytte: 65 mg, 40,9%). Smp. 222-224 °C. ¹H NMR (300 MHz,
DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 7,12 (t, 4H), 7,6 (m,
5H), 7,79 (t, 1H) 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS
10 (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺, 468 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₄H₁₉ClN₂O₃S·0,25 H₂O: C, 63,92; H, 4,25; N, 6,21. Funnet:
C, 62,99; H, 4,28; N, 5,85.

Eksempel 3712-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-fluor-4-metylfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-fluor-4-metylfenyl)-5-[4-(metyl-
tio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til
metoden beskrevet i Eksempel 362, utgående fra 2-(3,4-di-
fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
20 pyridazinon og idet man anvendte 3-fluor-4-metylfenyl-
magnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid for å
tilveiebringe metylsulfidforbindelsen.

Metylsulfidet ble oksidert i henhold til metoden beskrevet
i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen
25 (utbytte: 265 mg, 85,4%). Smp. 204-206 °C. ¹H NMR (300 MHz,
CDCl₃) δ 2,25 (br s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,83 (dd, J = 9 Hz,
1,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J =
9 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,49-
7,56 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,93 (d, J = 9 Hz, 2H),
30 7,99 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺.
Anal. beregnet for C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S: C, 61,28; H, 3,62; N,
5,96. Funnet: C, 61,07; H, 3,95; N, 5,56.

Eksempel 3722-(3-Klorfenyl)-4-(fenetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 228 utgående fra 2-(3-klorfenyl)-4-
metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor
2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-
pyridazinon og idet man anvendte fenetylmagnesiumklorid
istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid og deretter oksiderte
10 ifølge metoden i Eksempel 10 (utbytte: 0,100 g, 39%). Smp.
142-145 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,80 (m, 4H), 3,30
(s, 3H), 7,01 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,51-7,60 (m, 4H),
7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,03 (m, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z
465 (M+H)⁺, 482 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₅H₂₁ClN₂O₃S:
15 C, 64,58; H, 4,55; N, 6,02. Funnet: C, 64,24; H, 4,50; N,
5,90.

Eksempel 3732-(3-Klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 373A. 2-(3-Klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-brom-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen fremstilles ifølge metoden i Eksempel
194B, utgående fra 2-(3-klorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyrid-
azinon (Eksempel 207A) istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4,5-
25 dibrom-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 2-metyl-1-
propanol istedenfor metanol.

373B. 2-(3-Klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen fremstilles ifølge metoden i Eksempel 6,
30 utgående fra 2-(3-klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-brom-

3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-brom-5-metoksy-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 3-fluor-4-(metyltio)benzenborsyre (Eksempel 72C) istedenfor 4-fluorbenzenborsyre.

5 373C. 2-(3-Klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfidforbindelsen ble oksidert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 10 for å tilveiebringe tittel-

- forbindelsen (utbytte: 0,73 g, 100%). Smp. 180-183 °C. ¹H
 10 NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,82 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,30-3,39 (3H, obstruert av H₂O) 4,25 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,23 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 451 (M+H)⁺, 468 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₀ClFN₂O₄S: C, 55,94; H, 4,47; N, 6,21.
 15 Funnet: C, 55,73; H, 4,58; N, 6,01.

Eksempel 374

2-(3-Klorfenyl)-4-(benzyloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Til en omrørt løsning av 2-(3-klorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 332)
 20 (0,100 g, 0,28 mmol) i DMF (2,8 ml) ble tilsatt benzylklorid (0,32 ml, 0,28 mmol). Den resulterende løsning ble omrørt med oppvarming til 60 °C over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet *in vacuo*, og det resulterende residuum
 25 ble fordelt mellom etylacetat og 10% sitronsyre. Etter ekstrahering med etylacetat, ble de kombinerte organiske ekstrakter tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Det urensede produkt ble rensed under anvendelse av flash-kromatografi (SiO₂, 1:1 etylacetat:heksaner) for å tilveie-
 30 bringe det ønskede produkt (utbytte: 0,096 g, 76%). Smp. 110-113 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,39 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 467 (M+H)⁺,

484 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₉ClN₂O₄S: C, 61,73; H, 4,10; N, 6,00. Funnet: C, 62,00; H, 4,18; N, 5,93.

Eksempel 375

5 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(4-Fluorfenyl)-4-metoksy-5-brom-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 194B) omdannes til 2-(4-fluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 194C etterfulgt av oksidasjonsmetoden i Eksempel 10. Metoksyforbindelsen omdannes
10 til 2-(3-klorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, ved behandling med NaOH i henhold til prosedyren i Eksempel 332. Hydroksyforbindelsen behandles med p-toluensulfonylchlorid i henhold til prosedyren i
15 Eksempel 333, for å tilveiebringe 2-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-tosyloksy-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, utgående fra 2-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-tosyloksy-3(2H)-pyridazinon
20 istedenfor 2-(3-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-tosyloksy-3(2H)-pyridazinon idet man anvendte 3-metyl-1-butanol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,3932 g, 94%). Smp. 117-120 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,79 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,41-1,59 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,42 (d, J = 5
25 Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, 448 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₃FN₂O₄S: C, 61,38; H, 5,39; N, 6,51. Funnet: C, 61,42; H, 5,30; N, 6,40.

Eksempel 3762-(4-Fluorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2-(4-fluor-
 fenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-tosyloksy-3(2H)-pyrid-
 azinon (fremstilt som et mellomprodukt i Eksempel 375)
 istedenfor 2-(3-klorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-
 tosyloksy-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 0,486 g, 100%). Smp.
 10 121-128 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,78 (d, J = 7 Hz,
 6H), 1,84 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (d, J = 6 Hz, 2H),
 7,37 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,07 (m, 2H),
 8,19 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 417 (M+H)⁺, 434 (M+NH₄)⁺.
 Anal. beregnet for C₂₁H₂₁FN₂O₄S·0,50 H₂O: C, 59,28; H,
 15 5,21; N, 6,58. Funnet: C, 59,49; H, 4,97; N, 6,34.

Eksempel 3772-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorbenzyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 20 beskrevet i Eksempel 62, utgående fra 4-(4-fluorfenyl-
 metyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og
 omsetning med 1-jod-4-fluorbenzen (utbytte: 0,0881 g, 78%).
 Smp. 175-177 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,27-3,36 (3H,
 obstructed by H₂O), 3,88 (bs, 2H), 6,98-7,09 (m, 4H), 7,34
 25 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 8,06 (m, 3H). MS (DCI-
 NH₃) m/z 453 (M+H)⁺, 470 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₄H₁₈F₂N₂O₃S: C, 63,71; H, 4,01; N, 6,19. Funnet: C,
 63,61; H, 4,26; N, 6,03.

Eksempel 3782-(4-Fluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 228 idet man anvendte 3-metylbutyl-
 magnesiumbromid istedenfor cykloheksylmagnesiumklorid
 (utbytte: 0,325 g, 69%). Smp. 151-154 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 DMSO d₆) δ 0,75 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,32-1,51 (m, 3H), 3,31
 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 8,00 (s,
 10 1H), 8,10 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 415 (M+H)⁺, 432
 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₃FN₂O₃S·0,50 H₂O: C,
 62,39; H, 5,71; N, 6,61. Funnet: C, 62,04; H, 5,78; N,
 6,46.

Eksempel 379

15 2-(Tetrahydro-2H-pyrano-2-yl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-
 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til løsningen av 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
 fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt i henhold til Eksempel
 11 (172 mg, 0,5 mmol) og p-toluensulfonsyrehydrat (19 mg,
 20 0,1 mmol) i dioksan (10 ml) ble tilsatt 2,3-dihydropyran (2
 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer.
 Blandingen ble deretter helt i en løsning av mettet NaHCO₃
 og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatet ble konsentrert
in vacuo, og residuet ble kromatografert (silikagel, 1:1
 25 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe tittelforbindelsen
 (utbytte: 25 mg, 11%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,54 (m,
 2H), 1,74 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,23 (s,
 3H), 3,62 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,13 (7, J =
 9 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (d, J
 30 = 9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺.

Eksempel 3802-(3-(4-Fluorfenyl)fenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 4, utgående fra 2-(3-bromfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 166) istedenfor 2-benzyl-4-brom-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte cesiumfluorid istedenfor natriumkarbonat (utbytte: 0,62g, 62%). Smp. 222-
10 225 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,24 (s, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,73-7,81 (m, 3H), 7,93 (m, 3H), 8,27 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 515 (M+H)⁺, 532 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₉H₂₀F₂N₂O₃S·0,25 H₂O: C, 67,10; H, 3,98; N, 5,35. Funnet: C, 66,93; H, 3,99;
15 N, 5,17.

Eksempel 3812-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[3-fluor-
20 4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 261 idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-klor-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

25 Metylsulfidet ble oksidert med en ekvivalent meta-klorperoksybenzosyre hvilket ga metylsulfoksidet. Sulfoksidet ble omdannet til tittelforbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 (utbytte: 196 mg, 28%). Smp. 144-145 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (s, 9H), 4,23 (s,
30 2H), 4,82 (q, J = 8 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (t, J = 8 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 438 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₁₉F₃N₃O₄S:

C, 46,68; H, 4,38; N, 9,61. Funnet: C, 46,76; H, 4,30; N, 9,52.

Eksempel 382

5 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
10 (utbytte: 260 mg, 26%). Smp. 163-164 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,91 (septet, J = 6,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 5,11 (br s, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,02 (t, J = 8 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃)
15 m/z 424 (M+H)⁺, m/z 441 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₁₆H₁₇F₄N₃O₄S: C, 45,39; H, 4,05; N, 9,92. Funnet: C, 59,89; H, 3,83; N, 8,61.

Eksempel 383

20 2-Benzyl-4-(4-fluorbenzyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-benzyl-4-(4-fluorfenylmetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
25 (utbytte: 0,5723 g 34%). Smp. 120-123 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,83 (bs, 2H), 5,30 (bs, 2H), 6,95-7,06 (m, 4H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,48 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,95 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 450 (M+H)⁺, 467 (M+NH₄)⁺. Anal.
30 beregnet for C₂₄H₂₀FN₃O₃S: C, 64,13; H, 4,48; N, 9,35. Funnet: C, 63,76; H, 4,71; N, 9,02.

Eksempel 3842-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Til en løsning av 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (130 mg, 0,3 mmol) og di-
5 t-butylazodikarboksyilat (DBAD) (69 mg, 0,3 mmol) i THF (30 ml) ved -78 °C ble tilsatt dråpevis en 1 N løsning av litium-1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazid (0,9 ml, 0,9 mmol) i THF. Etter tilsetningen ble reaksjonen omrørt i ytterligere
10 45 minutter ved -78 °C (eller inntil TLC indikerte at utgangsmaterialet var forsvunnet). Reaksjonen ble undertrykket med en mettet løsning av NH₄Cl og ekstrahert med etylacetat. Acetatekstraktet ble tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo* for å erholde 220 mg urensset addukt.
- 15 Ovennevnte addukt ble oppløst i THF (30 ml) og ble behandlet ved romtemperatur med 1 N NaOH (3 ml) i 5 timer. Natriumacetat (NaOAc, ³ H₂O, 1,38 g, 10 mmol) ble tilsatt etterfulgt av tilsetning av hydroksylamin-O-sulfonsyre (1,13 g, 10 mmol) og H₂O (30 ml). Den resulterende blanding
20 ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer og deretter ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensset ved hjelp av kromatografi (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe det ønskede
25 produkt (utbytte: 70 mg, 54%). Smp. 185-189 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 5,33 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,40 (m, 7H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 436 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₈FN₃O₃S · 0,75 H₂O: C, 61,65; H, 4,26; N, 9,04. Funnet: C, 61,67; H, 4,61; N, 8,66.
30

Eksempel 3852-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet fra Eksempel 108 ble omdannet til tittelens
5 sulfonamid i henhold til metoden beskrevet i Eksempel
384(utbytte: 65 mg, 28,8%). Smp. 227-229 °C. ¹H NMR (300
MHz, DMSO-d₆) δ 7,08-7,17 (m, 4H), 7,36 (t, J = 3 Hz, 2H),
7,47 (br s, 2H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H),
7,93 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 469
10 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₅ F₂N₃O₄S: C,
58,02; H, 3,30; N, 9,24. Funnet: C, 57,84; H, 3,34; N,
9,01.

Eksempel 3862-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-fluor-4-metylphenyl)-5-[4-(amino-
15 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet fra Eksempel 371 ble omdannet til tittelens
sulfonamid i henhold til metoden beskrevet i Eksempel
384(utbytte: 45 mg, 28%). Smp. 198-200 °C. ¹H NMR (300 MHz,
DMSO-d₆) δ 6,87 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,13 (dt, J = 9
20 Hz, 3 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9 Hz,
2H), 7,47 (br s, 2H), 7,52-7,69 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9 Hz,
2H), 7,82-7,89 (m, 1H), 8,25 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 472
(M+H)⁺, 489 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 3872-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluor-4-metylphenyl)-5-[4-(amino-
25 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet fra Eksempel 250 ble omdannet til tittelens
sulfonamid i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384
(utbytte: 185 mg, 46%). Smp. 187-188 °C. ¹H NMR (300 MHz,
30 DMSO-d₆) δ 2,22 (br s, 3H), 6,87 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H),

7,16 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,46 (br s, 2H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 454 (M+H)⁺, 471 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S·0,25 H₂O: C, 60,36; H, 3,87; N, 9,19. Funnet: C, 60,30; H, 4,26; N, 8,83.

Eksempel 388

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 Produktet fra Eksempel 109 ble omdannet til tittelens sulfonamid i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384 (utbytte: 110 mg, 45,7%). Smp. 224-226 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,86 (br s, 2H), 6,89-7,03 (m, 4H), 7,19-7,30 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 474 (M+H)⁺, 491 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₄F₃N₃O₄S·0,25 H₂O: C, 55,32; H, 2,93; N, 8,80. Funnet: C, 55,26; H, 3,11; N, 8,58.

Eksempel 389

2-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylphenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 Produktet fra Eksempel 247 ble omdannet til tittelens sulfonamid i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384 (utbytte: 230 mg, 38%). Smp. 243-245 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (br s, 3H), 6,94-7,09 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,60 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,77 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 6 Hz, 3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 469 (M+H)⁺, 486 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆ClF₂N₃O₃S: C, 56,67; H, 3,29; N, 8,63. Funnet: C, 56,81; H, 3,35; N, 8,95.

Eksempel 3902-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Metylsulfonproduktet i Eksempel 245 ble omdannet til
 5 tittelens sulfonamid i henhold til metoden beskrevet i
 Eksempel 384 (utbytte: 78 mg, 28,3%). Smp. 202-204 °C. ¹H
 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,22 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 6,83-6,91
 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 3H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,65-
 7,72 (m, 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,0 (s, 1H). MS (DCI-
 10 NH₃) m/z 454 (M+H)⁺, 471 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₃H₁₇F₂N₃O₃S·0,25 H₂O: C, 60,36; H, 3,77; N, 9,19. Funnet:
 C, 60,24; H, 3,93; N, 9,25.

Eksempel 391

15 2-(3-Klorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2h)-pyridazinon

Metylsulfonproduktet av Eksempel 244 ble omdannet til
 tittelens sulfonamid i henhold til metoden beskrevet i
 Eksempel 384 (utbytte: 125 mg, 39%). Smp. 187-188 °C. ¹H
 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,85-6,92
 20 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 2H), 7,37
 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,64 (dt, J = 7 Hz, 3 Hz, 1H), 7,77 (br
 s, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 470
 (M+H)⁺, 487 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₃H₁₇ClFN₃O₃S·0,25 H₂O: C, 58,32; H, 3,65; N, 8,88.
 25 Funnet: C, 58,27; H, 3,91; N, 8,62.

Eksempel 3922-(3-Klorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 30 beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(3-klor-

fenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 366) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 0,0756 g, 16%). Smp. 167-170 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,78 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,47 (5H, obstructed by heksaner), 7,51-7,65 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 432 (M+H)⁺, 449 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₂ClN₃O₃S (0,25 H₂O): C, 57,79; H, 5,19; N, 9,62. Funnet: C, 57,78; H, 5,02; N, 9,40.

Eksempel 393

2-(3-Klorfenyl)-4-(fenetyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(3-klor-fenyl)-4-(fenetyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 372) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 0,075 g, 17%). halvfast; ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,80 (m, 4H), 3,29-3,42 (3H, obstructed by H₂O), 6,96 (m, 2H), 7,14-7,28 (m, 3H), 7,46-7,68 (m, 7H), 7,78 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,01 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 466 (M+H)⁺, 483 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₂₀ClN₂O₃S·0,25 H₂O: C, 61,27; H, 4,39; N, 8,93. Funnet: 61,18; H, 4,68; N, 8,58.

Eksempel 394

2-(3-Klorfenyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(3-klor-fenyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 339) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluor-

fenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
(utbytte: 0,575 g, 18%). Smp. 137-139 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,81 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 4,42 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,44-7,65 (m, 5H), 7,76 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 448 (M+H)⁺, 465 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₂ClN₃O₄S: C, 56,31; H, 4,95; N, 9,38. Funnet C, 56,02; H, 4,82; N, 9,31.

Eksempel 395

10 2-(3-Klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(3-klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 335) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 0,0458 g, 25%). Smp. 80-85 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,80 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,74-1,92 (m, 3H), 4,20 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,49-7,64 (m, 5H), 7,76 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,21 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 434 (M+H)⁺, 451 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₂₀ClN₃O₄S: C, 55,36; H, 4,65; N, 9,68. Funnet: C, 55,12; H, 4,58; N, 9,42.

Eksempel 396

25 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 378) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (0,090 g 21%). Smp. 180-183 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,78

(d, $J = 6$ Hz, 6H), 1,49 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,62-7,73 (m, 4H), 7,98 (m, 3H). MS (DCI-NH₃) m/z 416 (M+H)⁺, 433 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₂FN₃O₃S: C, 60,71; H, 5,34; N, 10,11. Funnet: C, 60,37, H, 5,36, N, 9,84.

Eksempel 397

2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(4-fluorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 376) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 0,024 g, 6%). Smp. 132-136 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,79 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1,83 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 418 (M+H)⁺, 435 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₀H₂₀FN₃O₄S: C, 57,54; H, 4,83; N, 10,07. Funnet C, 57,26; H, 5,00; N, 9,78.

Eksempel 398

2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 375) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 0,051 g, 18%). Gul olje. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,80 (d, $J = 5$ Hz, 6H), 1,47 (m, 3H), 4,42 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H). MS (DCI-

NH₃) m/z 432 (M+H)⁺, 449 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₂FN₃O₄S: C, 58,46; H, 5,14; N, 9,74. Funnet: C, 58,16; H, 5,21; N, 9,57.

Eksempel 399

5 2-(t-Butyl)-4-(3-metyl-1-butoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(t-Butyl)-4-(3-metyl-1-butoksy)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt i Eksempel 330C ble oksidert med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre til det
10 tilsvarende metylsulfoksid. Sulfoksidet ble omdannet til tittelsulfonamidet ved metoden i Eksempel 68 (utbytte: 1,25 g, 54%). Smp. 153-155°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,48 (q, J = 6 Hz, 2H), 1,49-1,69 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 4,37 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 7,70
15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 394 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₂₇N₃O₄S: C, 57,99; H, 6,91; N, 10,67. Funnet: C, 58,11; H, 6,71; N, 10,58.

Eksempel 400

20 2-(3,4-Difluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-4-(4-fluorfenyl)-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Eksempel 384 idet man anvendte 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 182)
25 istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 950 mg, 54%). Smp. 177-181 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15 (t, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (bs, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,76 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,27 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
30 458 (M+H)⁺, 475 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₄F₃N₃O₃S: C, 57,77; H, 3,08; N, 9,19. Funnet: C, 57,22; H, 3,28; N, 8,99.

Eksempel 4012-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 380 mg, 47%). Smp. 208-210 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15
 10 (t, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (bs, 2H) 7,51 (d, J = 9 Hz, 4H), 7,6 (t, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 474 (M+H)⁺, 491 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₄F₂Cl₂N₃O₃S·0,5 H₂O: C, 55,76; H, 2,98; N, 8,87.
 15 Funnet: C, 56,05; H, 3,42; N, 8,65.

Eksempel 4022-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylphenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyre-
 20 metoden i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-fluor-3-metylphenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 105 mg, 27%). Smp. 243-245 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,2
 25 (s, 3H), 7,01 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,47 (bs, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,26 (s, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 472 (M+H)⁺, 489 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S·0,5 H₂O: C, 58,59; H, 3,42; N, 8,91. Funnet: C, 57; H, 4,23; N, 8,89.

Eksempel 4032-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 384 idet man anvendte 2-(3,4-difluor-
 fenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
 3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-
 [4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 35 mg,
 42%). Smp. 169-171 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (d,
 10 6H), 1,84, (m, 1H), 4,2 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,6 (m, 1H),
 7,82 (m, 3H), 7,91 (d, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
 436 (M+H)⁺, 453 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₀H₁₉F₂N₃O₄S·0,25 H₂O: C, 55,17; H, 4,40; N, 9,65. Funnet:
 C, 54,19; H, 4,25; N, 9,35

15 Eksempel 404

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 384 idet man anvendte 2-(3,4-difluor-
 20 fenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
 pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-
 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 58 mg,
 52%). Smp. 171-173 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 (d,
 6H), 1,4, (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 7,51 (m, 1H),
 25 7,65 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,81 (m, 1H) 8,05 (s,
 1H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 434 (M+H)⁺,
 451 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₁F₂N₃O₃S·0,25 H₂O: C,
 58,19; H, 4,88; N, 9,69. Funnet: C, 57,69; H, 5,01; N,
 9,18.

Eksempel 4052-(3-Klor-4-fluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 384 idet man anvendte 2-(3-klor-4-
fluorfenyl)-4-(3-metylbutyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-
[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 102
mg, 61,8%). Smp. 154-156 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-
10 d₆) δ 0,75 (d, 6H), 1,4, (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 7,54 (s,
2H), 7,6 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,05 (m,
2H). MS (DCI-NH₃) m/z 450 (M+H)⁺, 468 (M+NH₄)⁺. Anal.
beregnet for C₂₂H₂₂FN₂O₃SCl·0,25 H₂O: C, 58,86; H, 4,94; N,
6,24. Funnet: C, 59,23; H, 5,12; N, 6,00.

15

Eksempel 4062-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 384 idet man anvendte 2-(3,4-difluor-
20 fenyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-
[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 310
mg, 38%). Smp. 173-175 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,8
(s, 9H), 3,3 (s, 3H), 4,1 (s, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,6 (m,
25 1H), 7,85 (m, 3H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H). MS
(DCI-NH₃) m/z 450 (M+H)⁺, 467 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₁H₂₁F₂N₃O₄S: C, 56,12; H, 4,71; N, 9,35. Funnet, C,
55,83; H, 4,73; N, 9,08.

Eksempel 4072-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 400 idet man anvendte 2-(3,4-difluor-
 fenyl)-4-(4-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
 pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-
 fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte:
 125 mg, 31%). Smp. 224-226 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-
 10 d₆) δ 7,15 (d, 4H), 7,51 (m, 1H), 7,6 (m, 2H) 7,75 (m, 4H),
 7,9 (t, 1H); 8,4 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 492 (M+H)⁺, 509
 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₁₃F₄N₃O₄S: C, 53,77; H,
 2,67; N, 8,55. Funnet,; C, 53,33; H, 2,84; N, 8,22

Eksempel 408

15 2-(3,3-Difluor-2-propenyl)]-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-fluor-4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Mellomproduktet, 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[3-fluor-4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt ifølge metoden
 i Eksempel 72 ble oksidert med en ekvivalent av meta-klor-
 20 peroksybenzosyre for å tilveiebringe metylsulfoksidet som
 ble omdannet til sulfonamidet i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 68. Sulfonamidmaterialet ble N-
 debenzylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 11
 og N-alkylert i henhold til metoden beskrevet i Eksempel
 25 127 idet man anvendte 1,3-dibrom-1,1-difluorpropan
 istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid og ved å anvende 4
 ekvivalenter av kaliumkarbonat for å tilveiebringe tittel-
 forbindelsen (utbytte: 120 mg, 27%). Smp. 180-183 °C. ¹H
 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,71 (dt, J = 15 Hz, 7,5 Hz, 2H),
 30 4,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,19
 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (t, J = 7,5
 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 440 (M+H)⁺. Anal. beregnet for

C₁₉H₁₃F₄N₃O₃S: C, 51,93; H, 2,98; N, 9,56. Funnet: C, 51,71; H, 3,15; N, 9,28.

Eksempel 409

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-[2-(2-propoksy)etoksy]-5-[4-(amino-
sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384 idet man anvendte 2-(3,4-difluorfenyl)-4-[2-(2-propoksy)etoksy]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 110 mg, 34%). Smp. 54-56 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,0 (d, 6H), 3,43 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,95 (m, 4H), 8,2 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 466 (M+H)⁺, 483 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₁F₂N₃O₅S: C, 54,19; H, 4,55; N, 9,03. Funnet, C, 54,29; H, 4,67; N, 8,95.

Eksempel 410

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-metyl-3-pentenyloksi)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384 idet man anvendte 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-metyl-3-pentenyloksi)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon. Smp. 70-73 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,5 (d, 6H), 2,27 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,5 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,92 (d, J = 2 H, 2H), 8,2 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 462 (M+H)⁺, 479 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₁F₂N₃O₄S: C, 57,26; H, 4,59; N, 9,11. Funnet, : C, 56,96; H, 4,70; N, 9,01.

Eksempel 4112-(3-Klorfenyl)-4-(3-fluorfenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 3-fluorfenol
istedenfor isobutanol (utbytte: 0,034 g, 22%). Smp. 178-180
°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 3,27 (s, 3H), 6,88-7,00 (m,
2H), 7,10 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,74 (m,
1H), 7,90 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,43 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
10 m/z 488 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₁₆ClFN₂O₄S·0,25 H₂O:
C, 58,10; H, 3,49; N, 5,89. Funnet C, 58,04; H, 3,59; N,
5,80.

Eksempel 4122-(3-Klorfenyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[3-fluor-4-(amino-
15 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 384 idet man anvendte 2-(3-klorfenyl)-
4-(2-metylpropoksy)-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-
3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-
20 [4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 0,019
g, 10%). Smp. 157-159 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,81
(d, J = 6 Hz, 6H), 1,86 (m, 1H), 4,24 (d, J = 6 Hz, 2H),
7,75 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,83 (m, 2H),
7,91 (m, 1H), 8,23 (s, 1H). Anal. beregnet for
25 C₂₁H₁₉ClFN₃O₄S: C, 53,16; H, 4,24; N, 9,30. Funnet: C,
53,02; H, 4,43; N, 9,10.

Eksempel 4132-(3-Klorfenyl)-4-(4-metylpentyloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 4-metyl-1-
 pentanol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,137 g, 90%).
 Smp. 139-140 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,74 (d, J = 6
 Hz, 6H), 1,03 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 3,29 (s,
 3H), 4,40 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,51-7,60 (m, 3H), 7,75 (m,
 10 1H), 7,90 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
 m/z 461 (M+H)⁺, 478 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
 C₂₃H₂₅ClN₂O₄S: C, 59,95; H, 5,97; N, 6,08. Funnet: C,
 59,62; H, 5,63; N, 5,86.

Eksempel 414

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-metylpentyloksy)-5-[4-(metyl-
 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 335, utgående fra 2-(4-fluorfenyl)-4-
 tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 20 istedenfor 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metyl-
 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-
 metyl-1-pentanol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,128 g,
 85%). Smp. 123-125 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,74 (d,
 J = 6 Hz, 6H), 1,03 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,54 (m, 2H),
 25 3,28 (s, 3H), 4,39 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,66
 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (DCI-
 NH₃) m/z 445 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₅FN₂O₄S: C,
 62,14; H, 5,67; N, 6,30. Funnet: C, 62,28; H, 5,59; N,
 6,25.

Eksempel 4152-(4-Fluorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 332, idet man anvendte 2-(4-fluor-
fenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyrid-
azinon i 2-(3-klorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 2,022 g, 97%). ¹H NMR
(300 MHz, DMSO d₆) δ 3,28 (s, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,70 (m,
10 2H), 8,03 (m, 4H), 8,22 (s, 1H). MS (APCI-Q1MS) 361
(M+H)⁺, (-Q1MS) 359 (M-H)⁻.

Eksempel 4162-(4-Fluorfenyl)-4-cyklopropylmetoksy-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2-(4-
fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
pyridazinon istedenfor 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-
(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man
20 anvendte cyklopropylmetanol istedenfor isobutanol (utbytte:
0,117 g, 83%). Smp. 166-167 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO
d₆) δ 0,22 (m, 2H), 0,46 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 3,31 (s,
3H), 4,30 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,66 (m, 2H),
7,96 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
25 415 (M+H)⁺, 432 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₅ClN₂O₄S:
C, 60,86; H, 4,62; N, 6,76. Funnet: C, 60,76; H, 4,72; N,
6,61.

Eksempel 4172-(4-Fluorfenyl)-4-(2-cyklopropyl-1-etoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2-(4-fluor-
 fenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
 pyridazinon istedenfor 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-
 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man
 anvendte 2-cyklopropan etanol istedenfor isobutanol
 10 (utbytte: 0,1472 g, 100%). Smp. 111-117 °C. ¹H NMR (300
 MHz, DMSO d₆) δ 0,01 (m, 2H), 0,31 (m, 2H), 0,60 (m, 1H),
 1,49 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 4,48 (t, J = 6 Hz,
 2H), 7,37 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,06 (m,
 2H), 8,17 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺, 446
 15 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₁FN₂O₄S: C, 61,67; H,
 4,94; N, 6,54. Funnet: C, 61,59; H, 5,02; N, 6,45.

Eksempel 4182-(3-Klorfenyl)-4-cyklopropanmetoksy-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte cyklopropan-
 metanol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,0917 g, 64%).
 Smp. 158-161 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,22 (m, 2H),
 0,46 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 4,31 (d, J = 7
 25 Hz, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,08 (m,
 2H), 8,23 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, 448
 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₉ClN₂O₄S·0,25 H₂O: C,
 57,92; H, 4,51; N, 6,43. Funnet: C, 57,86; H, 4,35; N,
 6,27.

Eksempel 4192-(3-Klorfenyl)-4-(2-cyklopropan-1-etoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2-cyklopropan
etanol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,114 g, 78%). Smp.
124-128 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,00 (m, 2H), 0,32
(m, 2H), 0,61 (m, 1H), 1,49 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,30 (s,
3H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,76 (m, 1H),
10 7,91 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z
445 (M+H)⁺, 462 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₁ClN₂O₄S:
C, 59,39; H, 4,76; N, 6,30. Funnet: C, 58,92; H, 4,94; N,
6,15.

Eksempel 420

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-metylpentyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 362, idet man anvendte 2-(4-fluor-
fenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
20 pyridazinon istedenfor 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-
(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man
anvendte 4-metylpentan-1-magnesiumbromid istedenfor
cyklopropylmagnesiumklorid (utbytte: 0,165 g, 99%). Smp.
112-115 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,75 (d, J = 7 Hz,
25 6H), 1,07 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,32-1,53 (m, 3H), 2,45 (t,
2H), 3,31 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,76 (m,
2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 429
(M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₅FN₂O₃S: C,
64,47; H, 5,88; N, 6,54. Funnet: C, 64,44; H, 5,90; N,
30 6,49.

Eksempel 4212-(3-Klorfenyl)-4-(4-metylpentyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 362, idet man anvendte 4-metylpentan-
1-magnesiumbromid istedenfor cyklopropylmagnesiumklorid
(utbytte: 165 mg, 98%). olje. ^1H NMR (300 MHz, DMSO
d₆) δ 0,76 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,07 (m, 2H), 1,33-1,55 (m,
3H), 2,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 7,51-7,65 (m, 4H), 7,76
10 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (m, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 445
(M+H)⁺, 462 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₅ClN₂O₃S: C,
62,06; H, 5,66; N, 6,30. Funnet: C, 61,86; H, 5,64; N,
6,18.

Eksempel 422

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-metyl-2-butenoksy)-5-[4-(metyl-
sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2-(4-fluor-
fenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-
20 pyridazinon istedenfor 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-
(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man
anvendte 3-metyl-2-buten-1-ol istedenfor isobutanol
(utbytte: 0,1284 g, 88%). Smp. 128-132 °C. ^1H NMR (300 MHz,
DMSO d₆) δ 1,58 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,95
25 (d, J = 7 Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,65 (m,
2H), 7,89 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
m/z 429 (M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₂H₂₁FN₂O₄S: C, 61,67; H, 4,94; N, 6,54. Funnet: C, 61,41;
H, 4,95; N, 6,47.

Eksempel 4232-(3-Klorfenyl)-4-(3-metyl-2-butenoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 3-metyl-2-buten-1-ol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,119 g, 81%). Smp. 113-115 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1,58 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,96 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,07 (m, 2H),
 10 8,21 (s, 1H). MS (APCI-Q1MS) 445 (M+H)⁺, (APCI-Q1MS) 479 (M+35)⁻. Anal. beregnet for C₂₂H₂₁ClN₂O₄S: C, 59,39; H, 4,76; N, 6,30. Funnet: C, 59,14; H, 4,66; N, 6,16.

Eksempel 424

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-metyl-3-pentenyloksi)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksi-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksi-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man
 20 anvendte 4-metyl-2-penten-1-ol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,1165 g, 77%). Smp. 111-114 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1,46 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 4,43 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,96 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 443 (M+H)⁺, 460 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₃FN₂O₄S: C, 62,43; H, 5,24; N, 6,33. Funnet: C, 62,32; H, 5,30; N, 6,25.

Eksempel 4252-(4-Fluorfenyl)-4-(3-metyl-3-butenoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(3-klorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 3-metyl-3-buten-1-ol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,1327 g, 91%). Smp. 109-111 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1,61 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,56 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,63 (bs, 1H), 4,68 (bs, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,19 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 429 (M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₂H₂₁FN₂O₄S: C, 61,67; H, 4,94; N, 6,54. Funnet: C, 61,50; H, 5,00; N, 6,45.

Eksempel 4262-(3-Klorfenyl)-4-(4-metyl-3-pentenyloksi)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 4-metyl-3-penten-1-ol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,1149 g, 76%). Smp. 110-111 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1,47 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,44 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,96 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 459 (M+H)⁺, 476 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₃ClN₂O₄S: C, 60,19; H, 5,05; N, 6,10. Funnet: C, 60,06; H, 4,90; N, 5,96.

Eksempel 4272-(3-Klorfenyl)-4-(3-metyl-3-butenoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 335, idet man anvendte 3-metyl-3-
buten-1-ol istedenfor isobutanol (utbytte: 0,1159 g, 79%).
Smp. 110-112 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 1,62 (s, 3H),
2,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,57 (t, J = 6 Hz,
2H), 4,63 (bs, 1H), 4,68 (bs, 1H), 7,51-7,64 (m, 3H), 7,76
10 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI-
NH₃) m/z 445 (M+H)⁺, 462 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for
C₂₂H₂₁ClN₂O₄S: C, 59,39; H, 4,76; N, 6,30. Funnet: C,
59,27; H, 4,68; N, 6,18.

Eksempel 428

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(1,5-heksadienyl-3-oksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 178, idet man anvendte 1,5-heksadien-
3-ol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 150 mg, 85%).
20 Smp. 104-105 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (m, 2H),
3,30 (s, 3H), 5,00 (m, 2H), 5,17 (m, 2H), 5,64 (m, 2H),
7,36 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,92 (d, J = 9 Hz,
2H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H). MS (APCI⁺) m/z
441 (M+H)⁺; (APCI⁻) m/z 475 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for
25 C₂₃H₂₁FN₂O₄S: C, 62,71; H, 4,80; N, 6,35. Funnet: C, 62,96;
H, 4,93; N, 5,85.

Eksempel 4292-(4-Fluorfenyl)-4-(5-metyl-2-heksyloksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 178 idet man anvendte 5-metyl-2-
 heksanol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 150 mg,
 82%). Smp. 102-103 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73 (d,
 J = 7 Hz, 6H), 1,04 (m, 2H), 1,14 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,40
 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 5,12 (m, 1H), 7,36 (t, J = 9 Hz,
 10 2H), 7,66 (m, 2H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9
 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 459 (M+H)⁺; (APCI-)
 m/z 493 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₄H₂₇FN₂O₄S: C, 62,86;
 H, 5,93; N, 6,10. Funnet: C, 62,83; H, 5,99; N, 6,07.

Eksempel 430

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-etyl-1-butoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 178 idet man anvendte 2-etyl-1-butanol
 istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 140 mg, 80%). Smp.
 20 107-108 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73 (t, J = 7 Hz,
 6H), 1,20 (kvintett, J = 7 Hz, 4H), 1,40 (m, 1H), 3,29 (s,
 3H), 4,29 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,66
 (m, 2H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H),
 8,19 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 445 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 479
 25 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₃H₂₅FN₂O₄S: C, 62,14; H,
 5,66; N, 6,30. Funnet: C, 62,05; H, 5,86; N, 6,30.

Eksempel 4322-(4-Fluorfenyl)-4-(2-tioisopropyl-1-etoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
5 beskrevet i Eksempel 178 idet man anvendte 2-(isopropyl-
tio)etanol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 138 mg,
74%). Smp. 137-139 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (d,
J = 7 Hz, 6H), 2,77 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,88 (kvintett, J =
7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 4,58 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,37 (t, J
10 = 9 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,06 (d,
J = 9 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 463 (M+H)⁺.
Anal. beregnet for C₂₂H₂₃FN₂O₄S₂: C, 57,12; H, 5,01; N,
6,05. Funnet: C, 56,82; H, 4,91; N, 5,99.

Eksempel 433

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-metyltio-1-heksyloksy)-5-[4-
(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
beskrevet i Eksempel 178 idet man anvendte 3-(metyltio)-1-
heksanol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 155 mg,
20 79%). Smp. 90-92 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (t, J
= 7 Hz, 3H), 1,30 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,38
(m, 1H), 3,29 (s, 3H), 4,55 (m, 2H), 7,37 (t, J = 9 Hz,
2H), 7,66 (m, 2H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 9
Hz, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 491 (M+H)⁺; (APCI-)
25 m/z 525 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₄H₂₇FN₂O₄S₂: C,
58,75; H, 5,54; N, 5,70. Funnet: C, 58,66; H, 5,54; N,
5,66.

Eksempel 4342-(4-Fluorfenyl)-4-(2-metyl-4-pentenyl-1-oksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 178, idet man anvendte 2-metyl-4-penten-1-ol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 135 mg, 76%). Smp. 106-107 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 7,37 (t, J = 9
 10 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 443 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 477 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₃H₂₃FN₂O₄S: C, 62,42; H, 5,23; N, 6,33. Funnet: C, 62,13; H, 5,12; N, 6,22.

Eksempel 435

15 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-trifluormetyl-1-butoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en løsning av 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyidazinon (189mg, 0,5 mmol), Ph₃P (262 mg, 1 mmol) og 3-trifluormetyl-1-butanol (66 mg,
 20 0,5 mmol) i THF (25 ml) ble tilsatt dråpevis en løsning av DIAD (0,2 ml, 1 mmol) i THF (5 ml), og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 8 timer. Blandingen ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble kromatografert (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) for å
 25 tilveiebringe det ønskede produkt, (utbytte: 180 mg 71%). Smp. 126-128 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 4,46 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22
 30 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 503 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 537 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₂H₁₉F₅N₂O₄S: C, 52,59; H, 3,81; N, 5,57. Funnet: C, 52,70; H, 3,73; N, 5,63.

Eksempel 4362-(3,4-Difluorfenyl)-4-etoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 178 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte etanol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 25 mg, 12%).
 10 Smp. 121-123 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,51 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 407 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 441 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for
 15 C₁₉H₁₆F₂N₂O₄S·0,25 H₂O: C, 55,53; H, 4,04; N, 6,81. Funnet: C, 55,58; H, 4,21; N, 6,61.

Eksempel 4372-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-metyl-1-pentyloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 178 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-
 25 metyl-1-pentanol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 120 mg, 52%). Smp. 98-99 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,02 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08
 30 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 463 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 497 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₃H₂₄F₂N₂O₄S: C, 59,72; H, 5,23; N, 6,05. Funnet: C, 59,57; H, 5,28; N, 6,01.

Eksempel 4382-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-metyl-2-pentyloksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 178 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 4-metyl-2-pentanol i 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 115 mg, 50%). Smp. 132-133 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,80 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 5,31 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 463 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 497 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₃H₂₄F₂N₂O₄S: C, 59,72; H, 5,23; N, 6,05. Funnet: C, 59,44; H, 5,26; N, 5,99.

Eksempel 439 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-cyklopentyl-1-etoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 178 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 2-cyklopentyl-1-etanol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 115 mg, 60%). Smp. 100-101 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,57 (m, 7H), 3,30 (s, 3H), 4,42 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 475 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 509 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₄H₂₄F₂N₂O₄S·0,25 H₂O: C, 60,17; H, 5,15; N, 5,84. Funnet: C, 60,12; H, 5,14; N, 5,76.

Eksempel 4402-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-cyklopent-2-enyl-1-etoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 178 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-
 4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metyl-
 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 2-
 cyklopent-2-enyl-1-etanol istedenfor 2-etyl-1-heksanol
 10 (utbytte: 95 mg, 48%). Smp. 126-127 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 DMSO-d₆) δ 1,30 (m, 1H), 1,57 (sextett, J = 7 Hz, 1H), 1,69
 (sextett, J = 7 Hz, 1H), 1,87 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 3,30
 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 7,52 (m,
 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H),
 15 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 473
 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 507 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for
 C₂₄H₂₂F₂N₂O₄S: C, 61,00; H, 4,69; N, 5,92. Funnet: C,
 60,76; H, 4,65; N, 5,80.

Eksempel 441

20 2-(2-Hydroksy-2-fenyletyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-
 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av produktet fra Eksempel 46, 2-fenacyl-4-(4-
 fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 (700 mg, 1,5 mmol) og natriumborhydrid (69 mg, 1,8 mmol) i
 25 etanol (200 ml), ble omrørt ved 40 °C i 2 timer. Reaksjons-
 blandingen ble deretter konsentrert *in vacuo*, og residuet
 ble fordelt mellom etylacetat og 2 N vandig saltsyre. Det
 organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og
 filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo* for å tilveie-
 30 bringe et lysegult fast stoff som ble krystallisert fra
 etylacetat/heksaner for å tilveiebringe tittelforbindelsen
 som hvite krystaller (utbytte: 540 mg, 78%). Smp. 205-207
 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 3,75 (br s,

1H), 4,63-4,47 (m, 2H), 5,33 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 465 (M+H)⁺. Anal. beregnet for
 5 C₂₅H₂₁FN₂O₄S: C, 64,64; H, 4,55; N, 6,03. Funnet: C, 64,34; H, 4,66; N, 5,93.

Eksempel 442

2-(2-Metoksy-2-fenyletyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonfyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 En blanding av produktet fra Eksempel 441 2-(2-hydroksy-2-fenyletyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonfyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (210 mg, 0,45 mmol), jodmetan (56 µl, 0,90 mmol) og en 80% oljedispersjon av natriumhydrid (18 mg, 0,59 mmol) i vannfritt DMF (16 ml) ble omrørt ved
 15 romstemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 2 N vandig saltsyre. Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe en gul olje som ble rensed ved kolonnekromatografi (silikagel,
 20 70:30 heksaner/etylacetat). Fraksjoner inneholdende produkt ble slått sammen og konsentrert *in vacuo* og residuet ble tritureret med heksaner for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 75 mg, 34,7%). Smp. 135-137 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,33-4,52 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,31-7,50 (m, 7H), 7,87 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 479 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₆H₂₃FN₂O₄S: C, 65,25; H, 4,84; N, 5,85. Funnet: C, 64,98; H, 4,83; N, 5,81.

Eksempel 4432-(2-Metoksyimino-2-fenyletyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av produktet fra Eksempel 46, 2-fenacyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (220 mg, 0,476 mmol), metoksyaminhydroklorid (318 mg, 3,8 mmol) og natriumacetat (518 mg, 3,8 mmol) i metanol (100 ml) ble omrørt under tilbakesløp i 48 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig ammoniumklorid. Det organiske lag ble vasket med saltvann og deretter tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe en brun olje som ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 70:30 heksaner/etylacetat). Fraksjoner inneholdende produkt ble slått sammen og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble krystallisert fra metanol/vann for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en blanding av E- og Z-oksimer (utbytte: 82 mg, 35%). Smp.: 95-99 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,03 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,94 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 492 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₆H₂₂N₃O₄S: C, 63,53; H, 4,51; N, 8,54. Funnet: C, 63,40; H, 4,51; N, 8,31.

Eksempel 4442-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-metylpentyl)-5-[3-fluor-4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 255, idet man anvendte 1-brom-4-metylpentan istedenfor 3,4-difluorbenzylbromid (utbytte: 145 mg, 58%). Smp. 111-113 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 (d, 6H), 1,09 (m, 2H), 1,4 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,4

(s, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,1 (d, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 447 (M+H)⁺, 464 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₃H₂₄F₂N₂O₃S: C, 61,87; H, 5,42; N, 6,27. Funnet: C, 61,76; H, 5,55; N, 6,11.

5

Eksempel 4452-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-metyl-1-butoksy)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i Eksempel 384, idet man anvendte 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-metyl-1-butoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 347) istedenfor 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 248 mg, 42%). Smp. 149-151 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,8 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 4,4 (t, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 450 (M+H)⁺, 467 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₂₁F₂N₃O₄S: C, 56,12; H, 4,71; N, 9,35. Funnet, C, 56,12; H, 4,67; N, 9,15.

Eksempel 446

20 2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Mellomproduktet, 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-hydroksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt i Eksempel 90C ble omsatt med 2,2-dimetylpropanol for å tilveiebringe 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 90D. Produktet ble oksidert med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzoesyre for å tilveiebringe metylsulfoksidet. Sulfoksidet ble omdannet til tittel-
 30 forbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2,2-dimetylpropoksy)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i 2-

(2,2,2-trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 125 mg, 53%). Smp. 123-124 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (s, 9H), 4,18 (s, 2H), 4,82 (q, J = 9 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 420 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₂₀F₃N₃O₄S: C, 48,68; H, 4,80; N, 10,01. Funnet: C, 48,76; H, 4,77; N, 9,94.

Eksempel 447

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 83, idet man anvendte 3-metyl-1-butanol istedenfor isopropanol (utbytte: 65 mg, 85%). Smp. 111-113 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,54 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,83 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H); MS (DCI-NH₃) m/z 419 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₈H₂₁F₃N₂O₄S: C, 51,66; H, 5,05; N, 6,69. Funnet: C, 51,91; H, 5,06; N, 6,56.

Eksempel 448

2-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Mellomproduktet, 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-hydroksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt i Eksempel 90C ble omsatt med 3-metyl-1-butanol for å tilveiebringe 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 90D. Produktet ble oksidert med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre for å tilveiebringe metylsulfoxidet. Sulfoxidet ble omdannet til tittelforbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(3-metylbutoksy)-5-[4-

(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 65 mg, 50%). Smp. 123-124 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,52 (q, J = 6 Hz, 2H), 1,60 (h, J = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,83 (q, J = 9 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,69 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 420 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₇H₂₀F₃N₃O₄S: C, 48,68; H, 4,80; N, 10,01. Funnet: C, 48,86; H, 4,83; N, 9,92.

10

Eksempel 4492-(2,2,2-Trifluoretyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Mellomproduktet, 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-hydroksy-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fremstilt i Eksempel 90C ble omsatt med 2-metyl-1-propanol for å tilveiebringe 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metyltio)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 90D. Produktet ble oksidert med en ekvivalent av meta-klorperoksybenzosyre for å tilveiebringe metylsulfoksidet. Sulfoksidet ble omdannet til tittelforbindelsen i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 idet man anvendte 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i 2-(2,2,2-trifluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 120 mg, 40%). Smp. 170-172 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,9 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9 Hz, 2H); MS (DCI-NH₃) m/z 406 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₆H₁₈F₃N₃O₄S: C, 47,4; H, 4,47; N, 10,36. Funnet: C, 47,48; H, 4,36; N, 10,25.

Eksempel 4502-(2,3,3-Trifluorpropenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(amino-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Produktet i Eksempel 4, 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, ble N-debenzylert by
 5 metoden av Eksempel 11 for å tilveiebringe 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon. Mellom-
 produktet ble blandet med en ekvivalent av 1-metylsulfonyl-
 oksy-2,3,3-trifluor-2-propen, (Eksempel 88A) i etylacetat,
 10 etterfulgt av en ekvivalent av cesiumkarbonat. Reaksjons-
 blandingen ble oppvarmet til 50 °C i 5 timer. Vandig opp-
 arbeidelse etterfulgt av kromatografi ga 2-(2,3,3-trifluor-
 propenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metyltio)fenyl]-3(2H)-
 pyridazinon (650 mg, 63%). Produktet ble oksidert med en
 15 ekvivalent av meta-klorperoksybenzoesyre for å tilveiebringe
 metylsulfoksidet som ble omdannet til tittelforbindelsen i
 henhold til metoden beskrevet i Eksempel 68 idet man
 anvendte 2-(2,3,3-trifluorpropenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-
 (metylsulfinyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon i 2-(2,2,2-tri-
 20 fluoretyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-
 3(2H)-pyridazinon (utbytte: 65 mg, 35%). Smp. 190-193°C. ¹H
 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,07 (s, 2H), 5,10 (dt, J = 21 Hz, J
 = 3 Hz, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,19 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz,
 2H), 7,84 (s, 1H), 7,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H). MS (ESI-NH₃)
 25 m/z 456 (M-H)⁺. Anal. beregnet for C₁₉H₁₂F₅N₃O₃S: C, 49,89;
 H, 2,64; N, 9,18. Funnet: C, 49,89; H, 2,73; N, 9,03.

Eksempel 4512-(4-Fluorfenyl)-4-(3-hydroksy-3-metyl-1-butoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 beskrevet i Eksempel 178 idet man anvendte 3-metyl-1,3-
 butandiol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 110 mg,
 61%), Smp. 133-134 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (s,

6H), 1,72 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,53 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,19 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 447 ($M+H$)⁺; (APCI-) m/z 481 ($M+Cl$)⁻.
 5 . Anal. beregnet for $C_{22}H_{23}FN_2O_5S \cdot 0,25 H_2O$: C, 58,59; H, 5,25; N, 6,21. Funnet: C, 58,42; H, 5,00; N, 6,02.

Eksempel 452

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroksy-2-metyl-1-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 178 utgående fra 2-(3,4-difluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvendte 2-metyl-1,2-propandiol istedenfor 2-etyl-1-heksanol (utbytte: 15 55 mg, 31%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 451 ($M+H$)⁺; (APCI-) m/z 485 ($M+Cl$)⁻. Anal. beregnet for $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5S$: C, 20 55,99; H, 4,47; N, 6,21. Funnet: C, 56,00; H, 4,48; N, 5,87.

Eksempel 453

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-metoksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble isolert fra reaksjonsblandingen i Eksempel 233 som et oksidasjonsprodukt av uomsatt utgangsmaterial (utbytte: 22 mg, 8%). Smp. 113–115 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,3 (s, 3H), 4,1 (s, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,2 (s, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 393 ($M+H$)⁺, 410 ($M+NH_4$)⁺. Anal. beregnet for $C_{18}H_{14}F_2N_2O_4S$: C, 30 55,10; H, 3,60; N, 7,14.

Eksempel 454

2-(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-
[(dimetylamino)metylen]aminosulfonylfenyl]-3(2H)-
pyridazinon

- 5 Tittelforbindelsen ble isolert fra reaksjonsblandingen i
Eksempel 125 som et produkt resulterende fra en reaksjon
med løsningsmiddelet, N,N-dimetylformamid (utbytte: 53 mg,
16%). Smp. 194-196 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,05 (s,
3H), 3,17 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 6,97 (t, J = 9 Hz, 2H),
10 7,18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,81
(s, 1H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H). MS (DCI-NH₃)
m/z 581 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₂₆H₁₈F₆N₄O₃S: C, 53,79;
H, 3,12; N, 9,65. Funnet: C, 53,50; H, 3,24; N, 9,56.

Eksempel 455

- 15 2-(2,4-Difluorbenzyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-[(dimetyl-
amino)metylen]aminosulfonylfenyl]-3(2H)-pyridazinon

- Tittelforbindelsen ble isolert fra reaksjonsblandingen i
Eksempel 124 som et produkt resulterende fra en reaksjon
med løsningsmiddelet, N,N-dimetylformamid (utbytte: 55 mg,
20 18%). Smp. 193-195 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,03 (s,
3H), 3,16 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,95 (t, J =
9 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 9 Hz, 6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9
Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,84 (s,
1H), 8,13 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 527 (M+H)⁺. Anal.
25 beregnet for C₂₆H₂₁F₃N₄O₃S: C, 59,30; H, 4,02; N, 10,64.
Funnet: C, 59,08; H, 3,97; N, 10,48.

Eksempel 4572-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i Eksempel
 5 62, utgående fra 4-(3-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
 fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluorfenyl)-5-[4-
 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man
 anvendte 3,4-difluorbrombenzen istedenfor 1-brom-4-fluor-
 benzen (utbytte: 185 mg, 46,5%). Smp. 182-185 °C. ¹H NMR
 10 (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,23 (s, 3 H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H),
 7,18 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,6
 (m, 2H), 7,85 (m, 1 H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,3 (s, 1
 H). MS (DCI-NH₃) m/z 457 (M+H)⁺, 474 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 458

15 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluorfenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)-
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i Eksempel
 62, idet man anvendte 4-(3-fluorfenyl)-5-[4-(metyl-
 sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 4-(4-fluor-
 20 fenyl)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 (utbytte: 135 mg, 34%). Smp. 199-201 °C. ¹H NMR (300 MHz,
 DMSO-d₆) δ 3,24 (s, 3H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,18 (m,
 2H), 7,32 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,54 (d, J = 9 Hz, 2 H),
 7,71 (m, 2H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H). MS
 25 (DCI-NH₃) m/z 439 (M+H)⁺, 456 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 4592-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-
 30 (metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (Eksempel 452)

omdannes til tittelsulfonamidet i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 384.

Eksempel 460

5 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-okso-1-propoksy)-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En løsning av 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metyl-sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (378 mg, 1 mmol), Ph₃P (524 mg, 2 mmol) og acetol (74 mg, 1 mmol) i THF (25 ml) ved romstemperatur ble behandlet dråpevis med en løsning av
 10 DIAD (0,4 ml, 2 mmol) i THF (5 ml). Blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 6 timer og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe det ønskede produkt (utbytte: 205 mg, 48%). Smp. 169-170 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,08 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,48
 15 (m, 1H), 7,62 (q, J = 10 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,94 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 435 (M+H)⁺, (APCI-) m/z 469 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₀H₁₆F₂N₂O₅S·0,75H₂O: C, 53,62; H, 3,93; N, 6,25. Funnet: C, 53,26; H, 3,61; N, 6,08.
 20

Eksempel 461

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-[2-(metoksyimino)propoksy]-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-okso-1-propoksy)-
 25 5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon fra Eksempel 460 (150 mg, 0,3 mmol) i H₂O (10 ml) og dioksan (20 ml) ble behandlet med metoksylaminhydroklorid (84 mg, 1 mmol) og natriumacetat-trihydrat (138 mg, 1 mmol). Blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 6 timer. Reaksjonsblandingen
 30 ble ekstrahert med etylacetat og rensset ved kolonne-kromatografi (silikagel, 1:1 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 20 mg, 15%).

Smp. 143-145 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,63 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,65 (q, J = 10 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; (APCI-) m/z 498 ($\text{M}+\text{Cl}$) $^-$. Anal. beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 54,42; H, 4,13; N, 9,06. Funnet: C, 54,33; H, 3,93; N, 8,92.

Eksempel 462

(S)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

462A (R)-3-t-Butoksy-2-metyl-1-propanol

En løsning av (S)-(+)-metyl 3-hydroksy-2-metylpropionat (1,18 g, 10 mmol) i t-butylacetat (30 ml) ble behandlet med 70% HClO_4 (0,1 ml), og reaksjonsblandingen fikk stå ved romtemperatur i en tettsluttende kolbe i 24 timer. Blandingen ble helt i en mettet løsning av natriumbikarbonat og ekstrahert med dietyleter. Eteren ble fjernet *in vacuo*, og residuet ble oppløst i THF (50 ml). Til den resulterende løsning ble tilsatt natriumborhydrid (925 mg, 25 mmol) og ved 55 °C metanol dråpevis (10 ml). Reaksjonen fikk fortsette ved 55 °C i 1 time, deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur, surgjort med 10% sitronsyre til pH 5 og ekstrahert med etylacetat. Acetatekstraktet ble vasket med vann og saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble kromatografert (silikagel, 2:1 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe (R)-3-t-butoksy-2-metyl-1-propanol (utbytte: 1 g, 68%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 2,03 (m, 1H), 3,30 (t, J = 12 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 12 Hz, 4,5 Hz, 1H), 3,70 (m, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 164 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

462B (S)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-t-butoksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulphonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en løsning 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (378 mg, 1 mmol), Ph₃P (524 mg, 2 mmol) og ovennevnte alkohol, (R)-3-t-butoksy-2-metyl-1-propanol (146 mg, 1 mmol), i THF (25 ml) ved romstemperatur ble tilsatt dråpevis en løsning av DIAD (0,4 ml, 2 mmol) i THF (5 ml). Blandingen ble deretter omrørt ved romstemperatur i 6 timer og konsentrert *in vacuo*. Residuet fikk passere gjennom en silikagelpute (heksaner-etylacetat som eluent) for å tilveiebringe 550 mg av grovt renset (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-t-butoksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulphonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon, fremdeles forurenset med redusert DIAD. MS (APCI+) *m/z* 507 (M+H)⁺; (APCI-) *m/z* 541 (M+Cl)⁻.

462C (S)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

En blanding av ovennevnte produkt (100 mg, ~0,2 mmol) i TFA (5 ml) ble omrørt ved romstemperatur i 24 timer og deretter konsentrert *in vacuo*. Residuet ble nøytralisert med mettet NaHCO₃ og ekstrahert med etylacetat. Rensing ved kolonnekromatografi (silikagel, 1:2 heksaner-etylacetat) ga tittelforbindelsen (utbytte: 51 mg, 56%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,81 (septet, *J* = 7 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,29 (dd, *J* = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (APCI+) *m/z* 451 (M+H)⁺; (APCI-) *m/z* 485 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₁H₂₀F₂N₂O₅S: C, 55,99; H, 4,47; N, 6,21. Funnet: C, 55,65; H, 4,65; N, 5,92.

Eksempel 463(R)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]pyridazinon

Det ønskede material ble fremstilt i henhold til prosedyren
 i Eksempel 462 utgående fra (R)-(-)-metyl 3-hydroksy-2-
 metylpropionat istedenfor (S)-(-)-metyl 3-hydroksy-2-metyl-
 propionat (utbytte: 65 mg, 61%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)
 δ 0,75 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (septet, J = 7 Hz, 1H), 3,21
 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,29 (dd, J = 6 Hz og 12
 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 6 Hz og 12 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6
 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (d,
 J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H). MS
 (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 485 (M+Cl)⁻. Anal.
 beregnet for C₂₁H₂₀F₂N₂O₅S: C, 55,99; H, 4,47; N, 6,21.
 Funnet: C, 55,62; H, 4,52; N, 6,06.

Eksempel 464(S)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Til en løsning av (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-
 metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon
 fra Eksempel 462 (450 mg, ~0,9 mmol) og DBAD (207 mg, 0,9
 mmol) i THF (25 ml) ved -78 °C ble tilsatt dråpevis 1 M
 litium-bis(trimetylsilyl)amidløsning i THF (3 ml, 3 mmol).
 Den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 2 timer.
 Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur, og 1N NaOH ble
 tilsatt (5 ml, 5 mmol). Etter 12 timer ved romtemperatur
 ble natriumacetat-trihydrat (2,76 g, 20 mmol) og H₂O (10
 ml) etterfulgt av hydroksylamin-O-sulfonsyre (2 g, 15 mmol)
 tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5
 timer. Produktet ble ekstrahert med etylacetat og rensert
 ved hjelp av kromatografi (silikagel, 1:2 heksaner-etyl-
 acetat) for å tilveiebringe det ønskede mellomprodukt

(utbytte: 160 mg, 35%). MS (APCI+) m/z 508 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 542 (M+Cl)⁻.

TFA (5 ml) ble tilsatt til ovennevnte mellomprodukt, og den resulterende løsning ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. TFA ble fjernet *in vacuo*, og residuet ble nøytralisert med mettet NaHCO₃ og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo*, og residuet ble kromatografert (silikagel, 1:2 heksaner-etylacetat) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (utbytte: 50 mg, 33%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (sektett, J = 7 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 452 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 486 (M+Cl)⁻.

Eksempel 465

(R)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren i Eksempel 464 utgående fra (R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (utbytte: 30 mg, 20%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (sektett (J = 7 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 6 Hz og 12 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 6 Hz og 12 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 452 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 486 (M+Cl)⁻. Anal. beregnet for C₂₀H₁₉F₂N₃O₅S: C, 53,21; H, 4,24; N, 9,30. Funnet: C, 53,45; H, 5,53; N, 9,50.

Eksempel 466

2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-hydroksy-3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulphonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
 5 beskrevet i Eksempel 178, idet man anvendte 2-metyl-1,4-butandiol istedenfor 2-etyl-1-heksanol og separerte de regioisomere produkter ved preparativ TLC under anvendelse av silikagel med etylacetat:heksaner (4/1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 1,48-1,87 (m, 4H),
 10 3,13 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 6,3, 13,5 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 6,3, 13,5 Hz, 1H), 4,48-4,63 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,79 (d, J=10,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J = 10,5 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺.

Eksempel 467

15 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-oksobutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen fremstilles ifølge metoden i Eksempel 460 idet man anvendte 4-hydroksy-2-butanone istedenfor acetol. (utbytte: 95,0 mg, 21%). Smp. 134-135 °C. ¹H NMR
 20 (300 MHz, CDCl₃) δ 2,06 (s, 3H), 2,81 (t, J = 9 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,75 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 449 (M+H)⁺, 466 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₈F₂N₂O₅S: C, 56,25; H, 4,02; N, 6,25. Funnet: C, 55,97; H, 4,17; N, 6,11.

Eksempel 468

2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-oksobutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Tittelforbindelsen fremstilles ifølge metoden i Eksempel
 30 460 utgående fra 2-(4-fluorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metyl-

sulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon istedenfor 2-(3,4-di-fluorfenyl)-4-hydroksy-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon og idet man anvender 4-hydroksy-2-butanon istedenfor acetol. (utbytte: 85,0 mg, 20%). Smp. 133-136 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,04 (s, 3H), 2,80 (t, J = 9 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,76 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, 448 (M+NH₄)⁺. Anal. beregnet for C₂₁H₁₉FN₂O₅S: C, 58,60; H, 4,42; N, 6,52. Funnet: C, 58,87; H, 4,55; N, 6,51.

Bestemmelse av prostaglandin-inhibering

Fremstilling og administrasjon av forbindelsene

For oral administrasjon ble testforbindelsene suspendert samme dag de skulle anvendes i 100% polyetylenglykol (PEG 400) med en motorisert homogenisator utstyrt med en Teflon-belagt pistill (TRI-R Instrument, Jamaica, NY).

For å sammenligne de gjennomsnittlige responser fra behandlingsgruppene ble variansanalyse anvendt. Prosentuelle inhibisjonsverdier ble bestemt ved å sammenligne de individuelle gjennomsnittlige behandlingsverdier med gjennomsnittet for kontrollgruppen. Lineær regresjon ble brukt for å bestemme verdiene for IC₅₀/ED₅₀ i passende undersøkelser.

EIA-bestemmelse av prostaglandiner

EIA-reagensene for prostaglandinbestemmelse ble innkjøpt fra Perseptive Diagnostics, (Cambridge, MA). Prostaglandin E₂-nivåene (PGE₂) i lavagevæskene ble bestemt etter at prøvene var tørket under nitrogen og rekonstituert med prøvebuffer. PGE₂-nivåene i enzymprøvene eller cellekulturmediene ble målt i forhold til standarder fremstilt i samme miljø. Immunoassayene ble utført som anbefalt av produsenten. EIA-testen ble utført i 96 brønners mikrotiterplater

(Nunc Roskilde, Denmark), og den optiske densitet ble målt under anvendelse av en mikroplateavleser (Vmax, Molecular Devices Corp., Menlo Park, CA).

Rekombinant human PGHS-1- og PGHS-2-enzymundersøkelser

5 Inhibisjon av prostaglandinbiosyntese *in vitro* ble evaluert under anvendelse av enzymundersøkelser omkring rekombinant human Cox-1 (r-hu Cox1) og Cox-2 (r-hu Cox2). Representative forbindelser oppløst i DMSO (3,3% v/v) ble forhånds-inkubert med mikrosomer fra rekombinant human PGHS-1 eller
10 PGHS-2 uttrykt i baculovirus/Sf9-cellesystemet (Gierse, J. K., Hauser, S. D., Creely, D. P., Koboldt, C., Rangwala, S., H., Isakson, P. C. og Seibert, K. Expression and selective inhibisjon of the constitutive og inducible forms of cyklooksygenase, Biochem J. 1995, 305: 479.), sammen med
15 kofaktorenes fenol (2 mM) og hematin (1 µM) i 60 minutter før tilsetning av 10 µM arakidonsyre. Reaksjonen fikk foregå i 2,5 minutter ved romtemperatur før den ble undertrykket med HCl og nøytralisert med NaOH. PGE₂-produksjon i nærvær og fravær av medikamentet ble bestemt
20 ved EIA-analyse. EIA ble utført i 96 brønners mikrotiterplater (Nunc Roskilde, Denmark), og optisk densitet ble målt under anvendelse av en mikroplateavleser (Vmax, Molecular Devices Corp., Menlo Park, CA). EIA-reagensene for prostaglandinbestemmelsen ble innkjøpt fra Perseptive
25 Diagnostics (Cambridge, MA). PGE₂-nivåene ble målt i forhold til standarder fremstilt i det samme miljø. Immunoassayene ble utført som anbefalt av produsenten.

Dataene som illustrerer inhibisjonen av prostaglandinbiosyntesen *in vitro* ved hjelp av forbindelser ifølge denne
30 oppfinnelse, er vist i Tabell 1. Forbindelsene er angitt med eksemplenes nummer. Kolonne 2 viser prosentuell Cox-1-inhibisjon ved det spesielle mikromolare dosenivå, og kolonne 3 viser prosentuell Cox-2-inhibisjon ved det angitte nanomolare dosenivå. Verdiene for Cox-2-inhibisjonen
35 som er i parentes, indikerer IC₅₀-verdiene.

Se vedlagte tabell

Tabell 1

A

Eksempel nummer	RHUCX1 % Inhib. ved dose (μ M)	RHUCX2 % Inhib. ved dose (μ M)
10	2 @ 100	(0,014)
12	0 @ 100	97 @ 10 77 @ 1 9 @ 0,1
20	10 @ 100	86 @ 0,1 9 @ 0,01
21	19 @ 100	(0,92)
22	25 @ 100	91 @ 0,03 35 @ 0,01
23	0 @ 100	68 @ 0,1 27 @ 0,01
24	60 @ 100 0 @ 10	99 @ 1 61 @ 0,1 45 @ 0,01
25	1 @ 100	93 @ 1 66 @ 0,1
26	10 @ 100	91 @ 1 44 @ 0,1 44 @ 0,01
32	20 @ 100	96 @ 1 83 @ 0,1
34	16 @ 100	(0,92)
35	34 @ 100	(0,017)
36	21 @ 10	(0,57)
39	0 @ 100	(0,44)
40	76 @ 10 69 @ 1	97 @ 1 89 @ 0,1
41	13 @ 100	49 @ 1 17 @ 0,1
42	0 @ 100	99 @ 1 92 @ 0,1
43	8 @ 100	100 @ 1 96 @ 0,1
45	5 @ 100	85 @ 1 63 @ 0,1
48	0 @ 100	73 @ 1 2 @ 0,1

50	23 @ 100	99 @ 1 59 @ 0,1
52	32 @ 10	99 @ 1 83 @ 0,1
53	10 @ 100	99 @ 1 77 @ 0,1
54	0 @ 100	95 @ 1 58 @ 0,1
58	0 @ 100	(0,95)
60	7 @ 100	100 @ 1,000
62	6 @ 100	(0,624)
64	68 @ 1	34 @ 1 36 @ 0,1
65	13 @ 100	98 @ 1 65 @ 0,1
68	32 @ 100	(0,297)
69	2 @ 100	88 @ 1 29 @ 0,1 30 @ 0,01
72	0 @ 100	65 @ 1 18 @ 0,1
73	9 @ 100	(1,34)
74	11 @ 100	86 @ 1 75 @ 0,1
77	35 @ 100	82 @ 10 39 @ 1
80	41 @ 10 37 @ 1	(0,064)
81	6 @ 100	97 @ 1 44 @ 0,1
84	49 @ 10 9 @ 1	87 @ 0,3
88	0 @ 100	97 @ 1,000 35 @ 0,1
89	62 @ 30 40 @ 10	(0,35)
97	35 @ 100	(0,332)
100	62 @ 10 65 @ 1	100 @ 10 61 @ 0,1
105	85 @ 1	98 @ 1 52 @ 0,1
106	19 @ 200	(0,135)

107	88 @ 10 50 @ 1	86 @ 1 36 @ 0,1
108	0 @ 100	(0,279)
109	6 @ 100	(0,147)
110	5 @ 100	93 @ 1 50 @ 0,1
111	13 @ 100	(0,052)
112	5 @ 100	(0,136)
118	31 @ 100	72 @ 0,1 17 @ 0,01
119	(0,178)	(0,027)
120	15 @ 100	97 @ 1 45 @ 0,1
121	0 @ 100	(0,005)
122	1 @ 100	(0,285)
124	26 @ 100	(0,044)
127	50 @ 10 30 @ 1	74 @ 1 51 @ 0,1
128	14 @ 100	(0,477)
132	93 @ 1	88 @ 1 43 @ 0,1
133	23 @ 100	(0,358)
134	54 @ 100 35 @ 10	(0,053)
140	(3,06)	(0,022)
141	55 @ 100 62 @ 10	99 @ 1 95 @ 0,1
142	80 @ 10 53 @ 1	96 @ 1 45 @ 0,1 32 @ 0,01
143	62 @ 100 43 @ 10	(0,076)
144	(0,058)	88 @ 1 78 @ 0,1 65 @ 0,01
145	(0,238)	86 @ 0,1 56 @ 0,01
146	82 @ 10 53 @ 1	100 @ 1 73 @ 0,1
147	(0,067)	100 @ 1 64 @ 0,1 0 @ 0,03

149	45 @ 10 40 @ 1	(0,003)
150	56 @ 100 39 @ 10	100 @ 0,1
153	54 @ 100 35 @ 10	(0,062)
154	(0,126)	(0,018)
165	0 @ 100	(1,08)
166	3 @ 100	(0,199)
168	0 @ 100	85 @ 1 93 @ 0,1
171	0 @ 100	82 @ 10 74 @ 1 61 @ 0,1
178	6 @ 100	92 @ 1,000 34 @ 10
180	8 @ 100	78 @ 1 48 @ 0,1
182	(5,01)	(0,07)
183	25 @ 100	97 @ 1 51 @ 0,1
187	2 @ 100	(0,094)
188	18 @ 100	(0,526)
190	(1,88)	(0,134)
194	35 @ 100	90 @ 10 73 @ 1 72 @ 0,1
198	10 @ 100	68 @ 1 23 @ 0,1
207		97 @ 1 81 @ 0,1
209	0 @ 100	79 @ 1 55 @ 0,1 40 @ 0,01
213	0 @ 100	(0,812)
219	20 @ 100	90 @ 1 75 @ 0,1
220	51 @ 100 38 @ 1	96 @ 1 90 @ 0,1
226	0 @ 100	(1,09)
228	7 @ 100	(0,209)
230	4 @ 100	(0,215)

231	7 @ 100	90 @ 1 68 @ 0,1
232	23 @ 100	(0,024)
234	0 @ 100	(0,328)
235	22 @ 100	(0,21)
237	54 @ 10 44 @ 1	89 @ 0,1
240	14 @ 100	(0,297)
241	0 @ 100	(0,028)
245	9 @ 100	(1,38)
246	0 @ 100	(0,054)
247	72 @ 10 55 @ 1	99 @ 10 71 @ 1 51 @ 0,1
248	13 @ 100	(0,08)
249	6 @ 100	98 @ 1 68 @ 0,1 43 @ 0,01
252	0 @ 100	87 @ 0,1 26 @ 0,01
253	77 @ 100 29 @ 10	(0,272)
254	7 @ 100	84 @ 1 48 @ 0,1
256	0 @ 100	(0,134)
257	0 @ 100	(0,04)
260	8 @ 100	2 @ 10
261	0 @ 200	(0,161)
262	15 @ 100	(0,432)
263	1 @ 100	85 @ 10 76 @ 1 53 @ 0,1
265	8 @ 100	53 @ 10 48 @ 1 33 @ 0,1
272	0 @ 100	70 @ 1 55 @ 0,1
273	16 @ 100	54 @ 10 42 @ 1
278	36 @ 100	96 @ 1 91 @ 0,1

279	0 @ 100	60 @ 1 31 @ 0,1
281	7 @ 100	71 @ 1 52 @ 0,1 47 @ 0,01
283	0 @ 100	90 @ 10 71 @ 1 54 @ 0,1
287	0 @ 100	93 @ 10 79 @ 1 25 @ 0,1
314	7 @ 100	51 @ 10 4 @ 1
318	23 @ 100	97 @ 1 77 @ 0,1
321	4 @ 100	(0,192)
322	39 @ 100 54 @ 10	(0,058)
323	1 @ 100	(0,365)
325		(0,199)
330	15 @ 100	85 @ 1 72 @ 0,03 5 @ 0,01
335	5 @ 100	(0,001)
338	0 @ 100	100 @ 1 83 @ 0,1
339	2 @ 100	(0,088)
344	16 @ 100	(0,897)
345	0 @ 100	(0,242)
346	14 @ 100	94 @ 1 76 @ 0,1 48 @ 0,01
347	11 @ 100	(0,075)
349	0 @ 100	(0,086)
351	3 @ 100	91 @ 1 63 @ 0,1 42 @ 0,01
352	0 @ 100	(0,154)
353	6 @ 100	(0,826)
354	0 @ 100	45 @ 10 45 @ 1 36 @ 0,1

355	0 @ 100	79 @ 10 66 @ 1 46 @ 0,1
358	30 @ 100	(2,45)
361	3 @ 100	(0,011)
362	1 @ 100	84 @ 10 49 @ 1
364	0 @ 100	86 @ 1 0 @ 0,1
366	0 @ 100	(0,03)
367	0 @ 100	(0,077)
368	13 @ 100	96 @ 1 65 @ 0,1
369	0 @ 100	70 @ 1 48 @ 0,1
370	8 @ 100	(0,048)
371	8 @ 100	(0,166)
372	0 @ 100	94 @ 10 88 @ 1 59 @ 0,1
374	2 @ 100	(0,02)
375	46 @ 100 31 @ 10	(0,18)
376	12 @ 100	(0,027)
381	0 @ 100	(0,188)
384	82 @ 100 49 @ 10	99 @ 1 78 @ 0,1
386	58 @ 100 47 @ 1	83 @ 1 63 @ 0,1 58 @ 0,01
387	57 @ 10 60 @ 1	76 @ 1 65 @ 0,1 56 @ 0,01
388	74 @ 10 36 @ 1	(0,049)
390	88 @ 10 45 @ 1	99 @ 10 72 @ 1 60 @ 0,1
392	56 @ 100 35 @ 10	82 @ 0,1 65 @ 0,01
393	15 @ 100	85 @ 1 58 @ 0,1

394	86 @ 100 38 @ 10	94 @ 1 64 @ 0,1 20 @ 0,01
395	91 @ 100 35 @ 10	93 @ 1 77 @ 0,1 34 @ 0,01
396	22 @ 100	(0,059)
397	25 @ 100	93 @ 1 58 @ 0,1 39 @ 0,01
398	26 @ 100	(0,202)
400	27 @ 100	(0,142)
401	(0,753)	96 @ 1 62 @ 0,1 48 @ 0,01
402	89 @ 1	(0,221)
403	(150,76)	92 @ 1 64 @ 0,1 36 @ 0,01
404	77 @ 100 47 @ 10	92 @ 0,1 57 @ 0,01
405	90 @ 100 61 @ 10	(0,198)
406	23 @ 100	100 @ 1 64 @ 0,1 18 @ 0,01
407	32 @ 100	(0,17)
408	0 @ 100	(0,279)
410	48 @ 100 1 @ 10	67 @ 0,035 47 @ 0,017
411	96 @ 10 81 @ 1	(0,009)
412	31 @ 100	(0,002)
413	0 @ 100	(0,11)
414	0 @ 100	87 @ 1 76 @ 0,1
418	33 @ 100	85 @ 1 52 @ 0,1 53 @ 0,025
419	12 @ 100	(0,1)
420	29 @ 100	(0,323)

421	(0,269)	92 @ 1 81 @ 0,1 38 @ 0,01
422	53 @ 100 82 @ 10 76 @ 1	52 @ 1 37 @ 0,1
423	0 @ 100	87 @ 1 68 @ 0,1 36 @ 0,01
424	7 @ 100	75 @ 1 58 @ 0,1 33 @ 0,01
425	12 @ 100	69 @ 0,1 31 @ 0,01
426	1 @ 100	(0,057)
434	0 @ 100	(0,081)
437	16 @ 100	(0,124)
438	0 @ 100	(0,127)
440	20 @ 100	84 @ 1 59 @ 0,1 22 @ 0,01
442	55 @ 100	90 @ 0,1 56 @ 0,01
443	35 @ 100	86 @ 0,1 74 @ 0,01
444	0 @ 100	83 @ 1 62 @ 0,1 14 @ 10
445	(56,62)	(0,069)
446	0 @ 200	(0,373)
447	0 @ 100	90 @ 1 57 @ 0,1 35 @ 0,01
449	5 @ 200	(0,129)
450	29 @ 100	87 @ 1 40 @ 0,1 22 @ 0,01
451	10 @ 100	43 @ 1 22 @ 0,1
452	14 @ 100	15 @ 1

IL-1 β -indusert PGE₂-produksjon i WISH-celler

Humane amnioniske WISH-celler ble dyrket til 80% konflux i 48 brønners plater. Etter fjerning av vekstmediet og to vaskeomganger med Geys balanserte saltoppløsning ble 5 ng IL-1 β /ml (UBI, Lake Placid, NY) tilsatt til cellene med eller uten test-forbindelse i DMSO (0,01% v/v) i Neuman-Tytells serumløse medium (GIBCO, Grand Island, NY). Etter 18 timers inkubasjon for å ta hensyn til den maksimale induksjon av PGHS-2 ble det kondisjonerte medium fjernet og undersøkt med hensyn til PGE₂-innhold ved hjelp av EIA-analyse som beskrevet ovenfor.

Monocyte U937-celler (ATCC, Rockville, MD) ble dyrket på lignende måte som WISH-cellene. Etter inkubasjonen ble det kondisjonerte medium fjernet og undersøkt med hensyn til Cox-1-innhold ved hjelp av EIA-analyse som beskrevet ovenfor.

Dataene som illustrerer inhibisjonen av prostaglandinbiosyntese *in vitro* ved hjelp av forbindelser ifølge denne oppfinnelse, er vist i Tabell 2. U937-verdiene indikerer prosentuell Cox-1-inhibisjon på det angitte mikromolare dosenivå mens verdiene i parentes indikerer IC₅₀-verdiene. WISH-celleverdiene indikerer prosentuell inhibisjon på det angitte mikromolare dosenivåer mens verdiene i parentes indikerer IC₅₀-verdiene.

25 Cyklooksigenase-1-undersøkelse med humane helblodplater (HWCX)

Blod fra normale friske frivillige hentes inn i rør inneholdende ACD ("acid citrate dextrose") som anti-koagulerende middel. Dette blod sentrifugeres ved 175 x g for å fremstille blodplaterikt plasma. Det blodplaterike plasma sentrifugeres deretter ved 100 x g for å pelletisere de hvite blodceller, idet man lar blodplatene ble i supernatanten. Supernatanten legges på en pute av 0,7 ml

10% bovint serumalbumin i Tyrodes løsning (Gibco; Grand Island, NY) og sentrifugeres deretter ved 1000 x g. Den resulterende supernatant fra denne sentrifugering fjernes deretter, og 11 ml Tyrodes løsning tilsettes til de gjen-
5 værende blodplatepellets. Blodplatene alikvoterer deretter ved 120 µl i en 96 brønners plate. Testforbindelsene tilsettes og får forhåndsinkuberes i 10 minutter. Ved slutten av denne forhåndsinkuberingsperiode tilsettes kalsium-ionoforen A23187 opp til en sluttkonsentrasjon på 8,8 µM,
10 og inkubasjonen fortsetter i ti minutter. Reaksjonen stoppes ved tilsetning av kald 6 mM EDTA, inkubasjonsblandingen sentrifugeres ved 220 x g, og supernatantene analyseres deretter med hensyn til tromboksen under anvendelse av en kommersiell kit fra Cayman Chemical (Ann
15 Arbor, MI).

Se vedlagte tabell

Tabell 2

Eksempel nummer	U937 % Inhib. ved dose (μ M)	HWPX % Inhib. ved dose (μ M)	Wish % Inhib. ved dose (μ M)
10		(4,1)	(0,014)
20	33 @ 1		(0,001)
24	(0,19)		(0,007)
43		86 @ 10 9 @ 1	(0,008)
53		78 @ 10 8 @ 1	90 @ 0,1 44 @ 0,01
65			(0,02)
69		(1,14)	(0,02)
72		(25)	(0,072)
75		84 @ 10 0 @ 3	(0,001)
77		(8,8)	(0,126)
85			(0,47)
86			52 @ 1 47 @ 0,01
89	(3,8)	(2,1)	(0,05)
100		(0,13)	(0,02)
102			(0,05)
105		62 @ 1	(0,018)
106		(17,5)	(0,03)
108		(8)	(0,097)
109		(2,693)	(0,018)
119		(0,076)	(0,001)
120		74 @ 3 58 @ 1	(0,025)
121			(0,041)
123		90 @ 1 29 @ ,1	(0,001)
126			(0,05)
129			(0,04)

132			100 @ 0,1 36 @ 0,01
140		(0,773)	(0,01)
141		56 @ 0,3	(0,004)
142		(7,53)	(0,088)
143			(0,007)
145		72 @ 1 30 @ ,3	(0,009)
146		84 @ 10 46 @ 3	(0,044)
147		84 @ 0,3	(0,029)
148		51 @ 0,3	(0,042)
149		89 @ 10 34 @ 3	(0,03)
152			(0,029)
153		(2,95)	(0,046)
154		81 @ ,3 48 @ ,1	100 @ 0,1 69 @ 0,01
160		(7,2)	(0,03)
162			(0,034)
165		(1,9)	(0,030)
166		(9,4)	(0,02)
168		47 @ 1	(0,009)
171			90 @ 1 56 @ 0,1
187		(12,6)	(0,015)
189		31 @ 100	(0,041)
190		(9,96)	(0,03)
191			(0,06)
194		(28,09)	(0,069)
198			(0,184)
203			77 @ 1 23 @ 0,1
207			(0,068)
228		(19,6)	(0,086)
241			(0,0474)
243			(0,03)

244		(3, 67)	(0, 019)
245			(0, 046)
246			(0, 02)
247		(7, 76)	(0, 02)
248		82 @ 30 17 @ 10	(0, 005)
252			(0, 044)
256		(4, 7)	(0, 028)
261		(34)	(0, 099)
271			52 @ 1 15 @ 0, 1
278			(0, 07)
279			(0, 391)
287			(0, 16)
317			(0, 027)
320		29 @ 3	78 @ , 1 15 @ , 01
321			50 @ 0, 01
322			(0, 026)
323			57 @ 0, 01
324			(0, 047)
325		(2, 3)	(0, 04)
326			(0, 05)
330		(16, 7)	(0, 005)
335			(0, 023)
338		(14, 93)	(0, 004)
339		(0, 393)	(0, 026)
343		(0, 191)	(0, 016)
344			(0, 1)
345			(0, 03)
349		34 @ 100	(0, 041)
352		(5, 5)	(6, 048)
358			69 @ 1 0 @ 0, 1
366		(1, 615)	(0, 002)

367		50 @ 1 8 @ ,3	(0,018)
368		(13,7)	64 @ 0,03 33 @ 0,01
370		(8,4)	(0,02)
374			(0,03)
381		31 @ 30 91 @ 100	(0,075)
385		(2,18)	(0,023)
388		0 @ ,3	(0,032)
392		(1,95)	(0,02)
394			(0,019)
396		(12,7)	(0,02)
397		(13,8)	(0,04)
399			82 @ 0,1 39 @ 0,03
400		(0,3)	(0,026)
401		(0,32)	(0,017)
403		(0,902)	(0,018)
404		(0,337)	96 @ 0,1 58 @ 0,01
406		(1,61)	(0,026)
408			(0,029)
410			(0,053)
414			54 @ 1 46 @ 0,1
418		(14,25)	(0,25)
430		34 @ 10 89 @ 100	(0,054)
442			(0,42)
445		100 @ 100 22 @ 1 0	(0,025)
446		(24,4)	(0,02)
449		(40)	(0,089)
450			(0,05)
451		(25,6)	(0,15)
452			56 @ 1 1 @ 0,1

Karragenan-indusert poteødem (CPE) i rotter

Bakpoteødem ble indusert i hannrotter som beskrevet av Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 111, 544. Briefly, hannlige Sprague-Dawley-rotter som veide mellom
 5 170 og 190 g fikk test-forbindelser oralt 1 time før sub-plantar injeksjon av 0,1 ml 1% natriumkarragenan (lambda carrageenan, Sigma Chemical Co., St Louis, MO) i høyre bakpote. Det høyre bakpotevolum (ml) ble målt umiddelbart etter injeksjonen av karragenan for måling av basislinje-
 10 volumet under anvendelse av en Buxco pletysmograf (Buxco Electronics, Inc., Troy, NY). tre timer etter injeksjonen av karragenan, de høyre poter ble målt på nytt, og poteødemet ble beregnet for hver rotte ved å subtrahere nulltidsavlesningen fra avlesningen etter tre timer. Dataene
 15 angis som gjennomsnittlig prosentuell inhibisjon +/- SEM. Statistisk signifikans av resultatene ble analysert ved hjelp av Dunnetts multiple sammenligningstest hvor $p < 0,05$ ble ansett å være statistisk signifikant.

Modell for pleural inflammasjon med karragenan(CIP) i 20 rotter

Pleural inflammasjon ble indusert i hannlige adrenalettomiserte Sprague-Dawley-rotter ifølge metoden beskrevet av Vinegar et al., Fed. Proc. 1976, 35, 2447-2456. Dyrene ble dosert oralt med testforbindelser, 30 minutter før den
 25 intrapleurale injeksjon av 2% lambda-karragenan (Sigma Chemical Co., St. Louis MO). Fire timer senere ble dyrene eutanisert, og de pleurale hulrom ble utskylt med iskaldt saltvann. Lavagevæsken ble deretter tilsatt til to volumdeler iskald metanol (endelig metanolkonsentrasjon 66%) for
 30 å oppløse cellene og utfelle protein. Eicosanoidene ble bestemt ved hjelp av EIA som beskrevet ovenfor.

Dataene som illustrerer inhibisjonen av prostaglandinbiosyntese *in vivo* ved hjelp av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse, er vist i Tabell 3. De angitte verdier er

prosentuell inhibisjon ved 10 milligram pr. kilogram kroppsvekt.

Modell for karragenan-indusert prostaglandinbiosyntese med luftposer (CAP)

- 5 Luftposene dannes i ryggen på hannlige Sprague Dawley-rotter ved å injisere 20 ml steril luft på dag 0. Tre dager senere ble posen oppblåst på nytt med ytterligere 10 ml steril luft. På dag 7 injiseres 1 ml saltvann inneholdende 0,2 % lambda-karragenan (Sigma Chemical Co.) i posen for å
- 10 indusere den inflammatoriske reaksjon som karakteriseres ved frigivelse av prostaglandiner. Testforbindelsene doseres ved 0,1 til 10 mg/kg 30 minutter før karragenan. Fire timer etter karragenaninjeksjonen skylles posen, og nivåene av prostaglandiner bestemmes ved hjelp av en
- 15 enzymimmuno-undersøkelse under anvendelse av kommersielt tilgjengelige kits. Prosentuelle inhibisjoner beregnes ved å sammenligne responsen hos dyrene som har fått vehikkel med dem som har fått forbindelsen. Verdiene for Cox-2-inhibisjon som er i parentes, angir ED₅₀-verdiene.
- 20 Dataene som illustrerer inhibisjonen av prostaglandinbiosyntesen *in vivo* ved hjelp av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse, er vist i Tabell 3. De angitte verdier er den prosentuelle inhibisjon ved 10 milligram pr. kilogram kroppsvekt for CIP- og CPE-tester og ved 3 milligram pr.
- 25 kilogram kroppsvekt for CAP-testing.

Se vedlagte tabell

Tabell 3

Eksempel nummer	CIP % Inhib. @ 10 mpk	CPE % Inhib. @ 10 mpk	CAP % Inhib. @ 3 mpk
10	44		
12	42	25	
34	36	31	
54	31	30	
58	42	14	67
62	57	21	
66	59	7	0
67	40 @ 3mpk		
68	64	40,3	
69	61	45,5 ED ₃₀ = 5,4	87
72			
73		46	29
74	46,5	18	34
77	51	21	
80	60	28,5	91
89	68,3 ED ₅₀ = 3,4	45,5	94
106			47
109		13	71
112		21	42,5
119	82	27	76
120	5	11	
121	19	8	
123			23
143			59
153			51
160	56	35	
166	40		59

168	0	6	
180	34,5		
182	59	27	98
185	59	20	53
187	51	28	30
190	60	28	71
205			54
226		21	40,5
243			7
245			47
246			48
248			49
256			47
257			60
261		28	79
330			4,5
335			45
339		43	90,5 ED ₅₀ = 0,58
346			49,5
347		27	66,5
349			63
351/64			0
352			89 ED ₅₀ = 5,0
353/63			0
361			65
366			63 ED ₅₀ = 1,5
367			48
375		47	91 ED ₅₀ = 0,30
376		17	77,5
378			59

384/33	51	15	51
385			65
388		28	80
390			60
391			61
392			60
394			70
395			71
396		23	85
397			70
400	65	41	95
403		43	68,5 ED ₅₀ = 0,35
405			53
406		23	66,5
407			61
419			48
427			78
445		15	73
446		44	92 ED ₅₀ = 0,5
449		23	76 ED ₅₀ = 1,8
450			86
451			80,5 ED ₅₀ = 1
452			71

Farmasøytiske sammensetninger

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger som omfatter forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse formulert sammen med en eller flere ikke-toksiske farmasøytisk akseptable bærere. De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en

terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse formulert sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Anvendt her betyr uttrykket "farmasøytisk akseptabel bærer" et ikke-toksisk,

5 inert fast stoff, et halvfast eller flytende fyllstoff, en diluent, et innkapslende material eller et formuleringshjelpemiddel av enhver type. Noen eksempler på materialer som kan tjene som farmasøytisk akseptable bærere, er

10 sukkere så som laktose, glukose og sukrose; stivelser så som maisstivelse og potetstivelse; cellulose og dens derivater så som natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og celluloseacetat; pulverisert tragant; malt; gelatin; talkum; eksipienser så som kakaosmør og suppositoriumvokser; oljer så som jordnøttolje, bomullsfrøolje; solsikke-

15 olje; sesamolje; olivenolje; maisolje og soyabønneolje; glykoler; så som en propylenglykol; estere så som etyloleat og etyllaurat; agar; buffermidler så som magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid; alginsyre; pyrogen-fritt vann; isotonisk saltvann; Ringers løsning; etylalkohol og fosfat-

20 bufferløsninger, samt andre ikke-toksiske kompatible lubrikanter så som natriumlaurylsulfat og magnesiumstearat, samt farvestoffer, frigivende midler, belegningsmidler, søtningsstoffer, aromastoffer og parfymere midler, konserveringsmidler og antioksidanter, kan også være nær-

25 værende i sammensetningen, i henhold til en fagkyndig persons prosedyrer og bedømmelse. De farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelse kan administreres til mennesker og andre dyr oralt, rektalt, parenteralt, intracisternalt, intravaginalt, intraperitonealt, topisk (som

30 ved hjelp av pulvere, salver eller dråper), bukalt eller som en oral eller nasal spray.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan potensielt være nyttige i behandlingen av flere sykdommer eller sykdomstilstander så som inflammatoriske sykdommer, dys-

35 menoré, astma, premature veer, adhesjoner og spesielt pelviske adhesjoner, osteoporose og ankyloserende spondo-

lititt. Current Drugs Ltd, ID Patent Fast Alert, AG16, kan 9, 1997.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også potensielt være nyttige i behandlingen av cancer og spesielt coloncancer. Proc. Natl. Acad. Sci., 94, pp. 3336-3340, 1997.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være nyttige for å fremskaffe en farmasøytisk sammensetning for å inhibere prostaglandinbiosyntese, hvilken sammensetning omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være nyttige for å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning for inhibisjon av prostaglandinbiosyntese, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel II eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være nyttige for å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning for inhibisjon av prostaglandinbiosyntese, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel III eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse være nyttige for å tilveiebringe en metode for inhibisjon av prostaglandinbiosyntese, omfattende administrering til et pattedyr i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være nyttige for å tilveiebringe en metode for inhibisjon av prostaglandinbiosyntese, omfattende administrering til et pattedyr i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv
5 mengde av en forbindelse med formel II eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være nyttige for å tilveiebringe en metode for inhibisjon av prostaglandinbiosyntese, omfattende administrering til et
10 pattedyr i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel III eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav.

I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse være nyttige for å tilveiebringe en metode for behandling
15 av smerte, feber, inflammasjon, reumatoid artritt, osteoartritt, adhesjoner og cancer, omfattende administrering til et pattedyr i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I.

I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse
20 være nyttige for å tilveiebringe en metode for behandling av smerte, feber, inflammasjon, reumatoid artritt, osteoartritt, adhesjoner og cancer, omfattende administrering til et pattedyr i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel II.

I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse
25 være nyttige for å tilveiebringe en metode for behandling av smerte, feber, inflammasjon, reumatoid artritt, osteoartritt, adhesjoner og cancer, omfattende administrering til et pattedyr i behov av slik behandling en terapeutisk
30 effektiv mengde av en forbindelse med formel III.

Flytende doseringsformer for oral administrasjon omfatter farmasøytisk akseptable emulsjoner, mikroemulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper og eleksirer. I tillegg til

de aktive forbindelser kan de flytende doseringsformer inneholde inerte diluenter som vanligvis anvendes i faget, så som for eksempel vann eller andre løsningsmidler, solubiliserende midler og emulgeringsmidler så som etylalkohol, isopropylalkohol, etylkarbonat, etylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimetylformamid, oljer (så som for eksempel bomullsfrø-, jordnøtt-, mais-, kim-, oliven-, kastor-, sesamolje og lignende), glyserol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyetylenglykoler og fettsyrestere av sorbitan og blandinger derav. I tillegg til inerte diluenter kan de orale sammensetninger også innbefatte adjuvanter så som fuktemidler, emulgerings- og suspensjonsmidler, søtningsstoffer, aromastoffer og parfymemidler.

Injiserbare preparater, så som for eksempel sterile injiserbare vandige eller oljeaktige suspensjoner kan formuleres i henhold til hva som er kjent i faget under anvendelse av passende dispergerende eller fuktende midler og suspenderende midler. Et sterilt injiserbart preparat kan også være en steril injiserbar løsning, suspensjon eller emulsion i en ikke-toksisk parenteral akseptabel diluent eller løsningsmiddel, så som for eksempel en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable vehikler og løsningsmidler som kan anvendes, er vann, Ringers løsning, isotonisk natriumkloridløsning og lignende. I tillegg anvendes vanligvis sterile, faste oljer som løsningsmiddel eller suspensjonsmedium. For dette formål kan enhver fast olje anvendes inklusive syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg anvendes fettsyrer så som oljesyre ved fremstilling av injiserbare preparater.

De injiserbare formuleringer kan steriliseres ved hjelp av enhver metode som er kjent i faget, så som for eksempel filtrering gjennom et bakterietilbakeholdende filter eller ved å inkorporere steriliseringsmidler i form av sterile faste sammensetninger som kan oppløses eller dispergeres i

sterilt vann eller annet sterilt injiserbart medium før bruk.

For å forlenge virkningen av et medikament er det ofte ønskelig å forsinke absorpsjonen av medikamentet fra sub-

5 kutan eller intramuskulær injeksjon. Dette kan oppnås ved å anvende en flytende suspensjon av krystallinsk eller amorft material med liten vannoppløselighet. Medikamentets absorpsjonshastighet avhenger deretter av dets oppløsnings-

10 hastighet som, i sin tur, kan avhenge av krystallstørrelsen og den krystallinske form. Alternativt oppnås forsinket absorpsjon av en parenteralt administrert medikamentform ved å oppløse eller suspendere medikamentet i et olje-

vehikkel. Injiserbare depot-former fremstilles ved å danne mikroinnkapslede matriser av medikamentet i bionedbrytbare

15 polymerer så som polylaktid-polyglykolid. Avhengig av forholdet mellom medikament og polymer og den anvendte polymers natur, kan hastigheten for medikamentfrigivelsen reguleres. Eksempler på andre bionedbrytbare polymerer innbefatter poly(ortoestere) og poly(anhydrider). Depot-injiser-

20 bare formuleringer fremstilles også ved å innfange medikamentet i liposomer eller mikroemulsjoner som er kompatible med kroppens vev.

Sammensetninger for rektal eller vaginal administrasjon er fortrinnsvis suppositorier som kan fremstilles ved å blande

25 forbindelsene ifølge denne oppfinnelse med passende ikke-irriterende eksipienser eller bærere så som kakaosmør, polyetylenglykol eller en suppositorievoks som er fast ved omgivelsestemperatur, men flytende ved kroppstemperatur og således smelter i rektum eller det vaginale hulrom og frigir den aktive forbindelse.

30

Faste doseringsformer for oral administrasjon innbefatter kapsler, tabletter, piller, pulvere og granuler. I slike

faste doseringsformer blandes den aktive forbindelse vanligvis med minst én inert, farmasøytisk akseptabel eksipiens eller bærer så som for eksempel natriumcitrat eller

35

dikalsiumfosfat og/eller a) fyllstoffer eller ekstendere så som for eksempel stivelse, laktose, sukrose, glukose, mannitol og kiseltsyre, b) bindemidler så som for eksempel karboksymetylcellulose, alginater, gelatin, polyvinylpyrrolidion, sukrose og akasie, c) humektanter så som for eksempel glyserol, d) disintegrerende midler så som for eksempel agar-agar, kalsiumkarbonat, potet- eller tapiokastivelse, alginsyre, visse silikater og natriumkarbonat, e) løsningsretarderende midler så som for eksempel parafin, f) absorpsjonsaksellererende midler så som for eksempel kvaternære ammoniumforbindelser, g) fuktemidler så som for eksempel cetylalkohol og glyserolmonostearat, h) absorberende midler så som for eksempel kaolin og bentonittleire, og i) lubrikanter så som for eksempel talkum, kalsiumstearat, magnesiumstearat, faste polyetylenglykoler, natriumlaurylsulfat og blandinger derav. Når det gjelder kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformen også omfatte buffermidler.

Faste sammensetninger av lignende type kan også anvendes som fyllstoffer i bløte og harde fylte gelatinkapsler under anvendelse av slike eksipienser så som for eksempel laktose eller melkesukker samt høymolekylære polyetylenglykoler og lignende.

Faste sammensetninger av lignende type kan også anvendes som fyllstoffer i bløte og harde fylte gelatinkapsler under anvendelse av eksipienser så som for eksempel laktose eller melkesukker samt høymolekylære polyetylenglykoler og lignende.

De aktive forbindelser kan også være i mikro-innkapslet form med en eller flere eksipienser som angitt ovenfor. De faste doseringsformer av tabletter, drageer, kapsler, piller og granuler kan fremstilles med belegg og skall så som enteriske belegg, frigivningsregulerende belegg og andre belegg som er velkjent i faget farmasøytisk formulering. I slike faste doseringsformer kan de aktive forbin-

delser være blandet med minst én inert diluent så som for eksempel sukrose, laktose eller stivelse. Slike doseringsformer kan også omfatte, hvilket er normal praksis, ytterligere substanser enn inerte diluenter, f.eks. tabletterende lubrikanter og andre tabletterende hjelpestoffer så som for eksempel magnesiumstearat og mikrokrySTALLinsk cellulose. Når det gjelder kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformenene også omfatte buffermidler. De kan eventuelt inneholde opasifiserende midler og kan også være av en slik sammensetning at de frigir den(de) aktive ingrediens(er) bare eller fortrinnsvis i en viss del av det intestinale system, eventuelt på forsinket måte. Eksempler på innleirende sammensetninger som kan anvendes, innbefatter polymere substanser og vokser.

Doseringsformer for topisk eller transdermal administrasjon av en forbindelse ifølge denne oppfinnelse innbefatter salver, pastaer, kremer, lotioner, geler, pulvere, løsninger, sprayer, inhalanter eller plasterye. Den aktive komponent blandes under sterile betingelser med en farmasøytisk akseptabel bærer og ethvert nødvendig konserveringsmiddel eller buffer som kan være påkrevet. Oftalmiske formuleringer, øredråper, øyensalver, pulvere og løsninger er også ment å være innbefattet innenfor omfanget av denne oppfinnelse.

Salvene, pastaene, kremene og gelene kan inneholde, i tillegg til en aktiv forbindelse ifølge denne oppfinnelse, eksipienser så som for eksempel animalske og vegetabiliske fetter, oljer, vikser, parafiner, stivelse, tragant, cellulosederivater, polyetylenglykoler, silikoner, bentonitter, kiselsyre, talkum og sinkoksid eller blandinger derav.

Pulvere og sprayer kan inneholde, i tillegg til forbindelsene ifølge denne oppfinnelse, eksipienser så som for eksempel laktose, talkum, kiselsyre, aluminiumhydroksid, kalsiumsilikater og polyamidpulver eller blandinger av

disse substanser. Sprayene kan i tillegg inneholde vanlige propellanter så som klorfluorhydrokarboner.

Transdermale plastere har den ytterligere fordel at de gir kontrollert leveranse av en forbindelse til legemet. Slike doseringsformer kan fremstilles ved å oppløse eller disper-
5 gere forbindelsen i et passende medium. Absorpsjonsfrem-
mende midler kan også anvendes for å øke flyten av forbindelsen gjennom huden. Hastigheten kan reguleres ved enten å tilveiebringe en hastighetsregulerende membran eller ved å
10 dispergere forbindelsen i en polymer matriks eller gel.

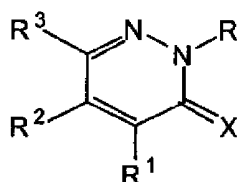
I henhold til behandlingsmetodene behandles en pasient, så som et menneske eller et dyr, ved å administrere til pasienten en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, i slike mengder og så lenge som det er
15 nødvendig for å oppnå det ønskede resultat. Med en "terapeutisk effektiv mengde" av en forbindelse ifølge oppfinnelsen menes en tilstrekkelig mengde av forbindelsen for å tilveiebringe den ønskede lindring, i et rimelig gunst/risikoforhold anvendelig for enhver medisinsk behandling. Det
20 vil imidlertid være underforstått at det samlede daglige forbruk av forbindelsene og sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse må bestemmes av den behandlende lege og være innenfor omfanget av sunn medisinsk vurdering. Det spesifikke terapeutiske effektive dosenivå for hver enkelt
25 pasient vil avhenge av mange forskjellige faktorer inklusive lidelsen som behandles og dens alvor; aktiviteten av den enkelte sammensetning som anvendes; selve den anvendte sammensetning; pasientens alder, kroppvekt, generelle helse-
tilstand, kjønn og diett; administrasjonstiden, administrasjonsruten og utskillelseshastigheten av den spesifikke
30 forbindelse som anvendes; behandlingens varighet; medikamenter som anvendes i kombinasjon eller samtidig med den spesifikke forbindelse; og lignende faktorer som er velkjent i det medisinske fag.

- Den totale daglige dose av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse administrert til et menneske eller et annet pattedyr i enkeltvis eller oppdelte doser kan være i mengder for eksempel fra 0,001 til ca. 1000 mg/kg kroppsvekt pr. dag eller mer, fortrinnsvis fra ca. 0,1 til ca. 100 mg/kg kroppsvekt for oral administrasjon eller 0,01 til ca. 10 mg/kg for parenteral administrasjon pr. dag. Enkelt-doseblandinger kan inneholde slike mengder eller submultipler derav som vil utgjøre den daglige dose.
- 10 Mengden av aktiv ingrediens som kan kombineres med bærer-materialene for å fremstille en enkeltdoseform, vil variere avhengig av pasienten og den spesielle administrasjonsform.

- Reagensene som er nødvendige for syntesen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, er lett tilgjengelige fra flere forskjellige kommersielle kilder så som Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI, USA); Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA); og Fluka Chemical Corp. (Ronkonkoma, NY, USA); Alfa Aesar (Ward Hill, MA 01835-9953); Eastman Chemical Company (Rochester, New York 14652-3512); Lancaster Synthesis Inc. (Windham, NH 03087-9977); Spectrum Chemical Manufacturing Corp. (Janssen Chemical) (New Brunswick, NJ 08901); Pfaltz og Bauer (Vannbury, CT. 06708). Forbindelser som ikke er kommersielt tilgjengelig, kan fremstilles ved å anvende kjente metoder fra den kjemiske litteratur.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I:



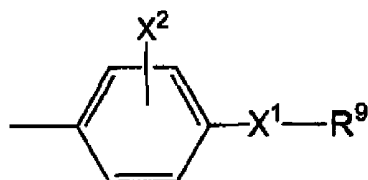
I

5 hvor

X er O;

R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, C₁-C₈-alkylkarbonyl-C₁-C₈-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, halogen-C₂-C₉-alkenyl, C₃-C₇-cykloalkyl eventuelt substitueret med C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cykloalkenyl, C₃-C₇-cykloalkenyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl-C₁-C₆-alkanoyl, fenyl-C₂-C₇-alkynyl, fenyl-C₂-C₇-alkenyl (hvor nevnte fenylgrupper eventuelt er substitueret med en eller flere grupper valgt blandt halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₇-alkenyl, formyl, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁-C₆-alkanoyloksy, C₁-C₆-alkoksyimino, di-C₁-C₆-alkylamino, OCF₃, aminosulfonyl, fenyl, fenoksy eller pyrrolyl), heterocyklyl, heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl, heterocyklyloksy-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte heterocyklylgrupper er valgt blandt pyridyl, kinolyl, tiazolyl, tienyl, benzotienyl, furyl eller tetrahydropyranyl og hvor disse grupper eventuelt er substitueret med en eller flere grupper valgt blandt halogen, C₁-C₆-alkyl eller NO₂), dihydroindenyl, adamantyl eller adamantyloksykarbonyl;

R² er



hvor X¹ er SO eller SO₂,

R⁹ er C₁-C₆-alkyl, halo-C₁-C₆-alkyl, amino eller
-N=CH(NR¹⁰R¹¹) hvor R¹⁰ og R¹¹ er C₁-C₆-alkyl;

5 X² er hydrogen, halogen, eller C₁-C₆-alkyl;

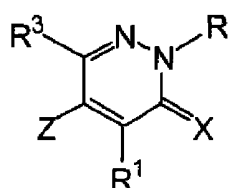
R¹ er C₁-C₈-alkoksy, C₁-C₈-alkylamino, C₂-C₈-alkylenyloksy,
C₂-C₈-alkynyloksy, C₂-C₈-alkenyl, C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-
alkynyloksy, C₂-C₈-alkynyl, C₃-C₇-cykloalkyl, C₃-C₇-
10 cykloalkenyl, C₃-C₇-cykloalkoksy eventuelt substitueret
med C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkoksy, C₃-C₇-
cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyltio-C₁-C₆-alkyl,
C₃-C₇-cykloalkyltio, C₃-C₇-cykloalkylamino, C₁-C₆-alkok-
sy-C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyltio-C₁-C₆-alkoksy, halo-C₁-
15 C₆-alkyltio, C₁-C₈alkyltio, C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkyl-
amino, hydroksy-C₁-C₆-alkylamino, cyano-C₁-C₆-alkyl-
amino, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkoksy, hydroksy-C₁-
C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkanoyl-C₁-C₆-alkoksy, fenyl-C₁-C₆-
alkylamino, fenyl, fenylamino, fenyl-C₁-C₆-alkyl, fen-
20 oksy, fenoksy-C₁-C₆-alkyl, fenyl-C₂-C₇-alkynyl, fenyl-
C₁-C₆-alkoksy, fenyltio, fenyl-C₁-C₆-alkyltio eller
benzoyloksy-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte fenylgrupper
eventuelt er substitueret med en eller flere grupper
valgt blant halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₇-
25 alkenyl, CN, CF₃, NO₂, C₁-C₆-alkylsulfonyl, di-C₁-C₆-
alkylamino, fenyl, karbamoyl eller C₁-C₆-alkanoyl-
amino), heterocyklyl, heterocyklyloksy, heterocyklyl-
amino, heterocyklyl-C₁-C₆-alkylamino, heterocyklyltio,
heterocyklyloksy, heterocyklyl-C₁-C₆-alkoksy, (hvor
30 heterocyklyl er valgt blant morfolinyl, pyridyl,

tienyl, dihydroisobenzofuranyl, furyl, piperidiny, triazolyl, benzofuranyl, pyrrolidiny, tetrahydrofurfuryl eller imidazolyl hvilke heterocykliske grupper eventuelt er substitueret med en eller flere grupper valgt blandt okso, hydrokso, halogen eller C₁-C₆-alkoksy), eller R¹ er dihydroindenylamino eller indanyloksy;

R³ er H eller C₁-C₆-alkyl;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

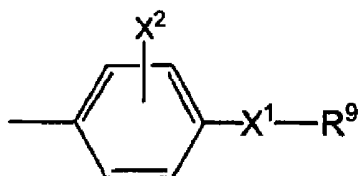
10

2. Forbindelse ifølge krav 1 med formelen II:



II

hvor Z er en gruppe med formelen:



15 hvor X¹ er SO₂ eller SO, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl, halo-C₁-C₆-alkyl eller amino;

X² er hydrogen, halogen eller C₁-C₆-alkyl;

R er som definert i krav 1;

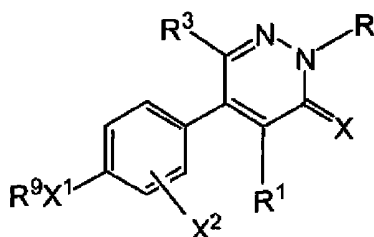
R¹ er hydrokso-C₁-C₆-alkoksy eller hydrokso-C₁-C₆-alkyl-

20 amino;

R³ er hydrogen eller C₁-C₆-alkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 med formelen III:



III

hvor

- 5 X¹ er SO₂ eller SO, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino;
 X² er hydrogen eller halogen;
 R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, C₁-C₈-alkyl-
 karbonyl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonylfenyl-C₁-C₆-
 alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl, C₃-C₇-
 10 cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl, fenyl-C₂-C₇-alkenyl,
 fenyl-C₂-C₇-alkynyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte
 fenylgrupper eventuelt er substitueret med en eller
 flere grupper valgt blandt halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-
 alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₇-
 15 alkenyl, formyl, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁-C₆-alkanoyloksy,
 C₁-C₆-alkoksyimino, di-C₁-C₆-alkylamino, OCF₃, amino-
 sulfonyl, fenyl, fenoksy eller pyrrolyl), hetero-
 cyklyl, heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte hetero-
 cyklylgrupper er valgt blandt pyridyl, kinolyl, tiazol-
 20 yl, tienyl, benzotienyl, furyl eller tetrahydropyranyl
 og hvor disse grupper eventuelt er substitueret med en
 eller flere grupper valgt blandt halogen, C₁-C₆-alkyl
 eller NO₂), dihydroindenyl, adamantyl eller adamantyl-
 oksykarbonyl;
 25 R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkylamino eller hydroksy-C₁-C₆-alkok-
 sy;
 R³ er hydrogen eller C₁-C₆-alkyl;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

X^1 er SO_2 eller SO , og R^9 er C_1-C_6 -alkyl eller amino;

X^2 er hydrogen eller halogen;

R er C_1-C_8 -alkyl, C_2-C_9 -alkenyl, C_2-C_9 -alkynyl, C_1-C_8 -alkyl-

- 5 karbonyl- C_1-C_8 -alkyl, C_1-C_6 -alkylsulfonylfenyl- C_1-C_6 -
alkyl, halogen- C_1-C_8 -alkyl, C_3-C_7 -cykloalkyl, C_3-C_7 -
cykloalkyl- C_1-C_6 -alkyl, fenyl, fenyl- C_2-C_7 -alkenyl,
fenyl- C_2-C_7 -alkynyl, fenyl- C_1-C_6 -alkyl (hvor nevnte
fenylgrupper eventuelt er substitueret med en eller
10 flere grupper valgt blandt halogen, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -
alkyltio, C_1-C_6 -alkylsulfonyl, C_1-C_6 -alkoksy, C_2-C_7 -
alkenyl, formyl, CN, NO_2 , CF_3 , OH, C_1-C_6 -alkanoyloksy,
 C_1-C_6 -alkoksyimino, di- C_1-C_6 -alkylamino, OCF_3 , amino-
sulfonyl, fenyl, fenoksy eller pyrrolyl), heterocyklyl
15 eller heterocyklyl- C_1-C_6 -alkyl (hvor nevnte hetero-
cyklylgrupper er valgt blandt pyridyl, kinolyl,
tiazolyl, tienyl, benzotienyl, furyl eller tetra-
hydropyranyl og hvor disse grupper eventuelt er
substitueret med en eller flere grupper valgt blandt
20 halogen, C_1-C_6 -alkyl eller NO_2);

R^1 er hydroksy- C_1-C_6 -alkoksy;

R^3 er hydrogen eller C_1-C_6 -alkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

25 5. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

X^1 er SO_2 eller $-SO-$, og R^9 er C_1-C_6 -alkyl eller amino;

X^2 er hydrogen eller halogen;

- R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, C₁-C₈-alkyl-karbonyl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonylfenyl-C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl, C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl, fenyl-C₂-C₇-alkenyl, fenyl-C₂-C₇-alkynyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte fenylgrupper eventuelt er substitueret med en eller flere grupper valgt blandt halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₇-alkenyl, formyl, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁-C₆-alkanoyloksy, C₁-C₆-alkoksyimino, di-C₁-C₆-alkylamino, OCF₃, amino-sulfonyl, fenyl, fenoksy eller pyrrolyl), heterocyklyl eller heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl (hvor nevnte heterocyklylgrupper er valgt blandt pyridyl, kinolyl, tiazolyl, tienyl, benzotienyl, furyl eller tetrahydropyranyl og hvor disse grupper eventuelt er substitueret med en eller flere grupper valgt blandt halogen, C₁-C₆-alkyl eller NO₂);
- R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkylamino eller hydroksy-C₁-C₆-alkoksy; og
- R³ er C₁-C₆-alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvori
- X¹ er SO₂ eller SO, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino;
- X² er hydrogen eller halogen;
- R er C₁-C₈-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, fenyl eventuelt substitueret med halogen, heterocyklyl eller heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl;
- R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkoksy eller hydroksy-C₁-C₆-alkylamino;
- R³ er hydrogen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvori
- X¹ er SO₂ eller SO, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino;
- X² er hydrogen eller halogen;

R er C₁-C₈-alkyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, fenyl eventuelt substituert med halogen, heterocyklyl eller heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl;

R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkoksy; og

5 R³ er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

X¹ er SO₂, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino;

10 X² er hydrogen eller halogen;

R er halogen-C₁-C₈-alkyl, fenyl eventuelt substituert med halogen, heterocyklyl eller heterocyklyl-C₁-C₆-alkyl;

R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkoksy; og

R³ er hydrogen;

15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

X¹ er SO₂, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino;

X² er hydrogen eller halogen;

20 R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, halogen-C₁-C₈-alkyl, fenyl eller fenyl-C₁-C₆-alkyl;

R¹ hydroksy-C₁-C₆-alkoksy; og

R³ er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

25

10. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

X¹ er SO₂, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl eller amino;

X² er hydrogen eller fluor;

R er halogen-C₁-C₈-alkyl, fenyl eller C₁-C₈-alkyl;

30 R¹ er 2-hydroksy-2-metyl-propoksy eller 3-hydroksy-3-metyl-butoksy; og

R³ er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

11. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

X¹ er SO₂, og R⁹ er C₁-C₆-alkyl,

X² er hydrogen eller fluor;

R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, halogen-C₁-
5 C₈-alkyl, fenyl eller fenyl-C₁-C₆-alkyl;

R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkoksy; og

R³ er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

10 12. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

X¹ er SO₂, og R⁹ er amino;

X² er hydrogen eller fluor;

R er C₁-C₈-alkyl, C₂-C₉-alkenyl, C₂-C₉-alkynyl, halogen-C₁-
C₈-alkyl, fenyl eller fenyl-C₁-C₆-alkyl;

15 R¹ er hydroksy-C₁-C₆-alkoksy; og

R³ er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

13. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

20 X¹ er -SO₂- og R⁹ er metyl;

X² er hydrogen;

R er t-butyl, 3-klorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 4-fluorfenyl,
4-klor-3-fluor-fenyl, 3-klor-4-fluor-fenyl eller
CF₃CH₂-;

25 R¹ er 2-hydroksy-2-metyl-propoksy eller 3-hydroksy-3-metyl-
butoksy; og

R³ er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

30 14. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

X¹ er -SO₂- og R⁹ er amino;

X² er hydrogen;

R er t-butyl, 3-klorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 4-fluorfenyl,
4-klor-3-fluor-fenyl, 3-klor-4-fluor-fenyl eller
35 CF₃CH₂-;

R¹ er 2-hydroksy-2-metyl-propoksy eller 3-hydroksy-3-metyl-butoksy; og

R³ er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

5

15. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroksy-2-metyl-1-propoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

10 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroksy-3-metylbutoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

15 (R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

(S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

(R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

20 (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroksy-2-metylpropoksy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

25 16. Farmasøytisk sammensetning for hemming av prostaglandinbiosyntese omfattende en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

30 17. Farmasøytisk sammensetning for hemming av prostaglandinbiosyntese omfattende en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen ifølge krav 2 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

18. Farmasøytisk sammensetning for hemming av prostaglandinbiosyntese omfattende en terapeutisk effektiv mengde av

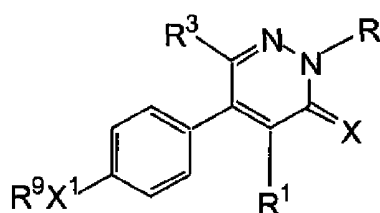
forbindelsen ifølge krav 3 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

19. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
5 for behandling av smerte, feber, inflammasjon, revmatoid artritt, osteoartritt, adhesjoner og cancer.

20. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 2 for fremstilling av et medikament
10 for behandling av smerte, feber, inflammasjon, revmatoid artritt, osteoartritt, adhesjoner og cancer.

21. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 3 for fremstilling av et medikament for behandling av smerte, feber, inflammasjon, revmatoid artritt, osteoartritt, adhesjoner og cancer.

15 22. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav med formelen:



III

20 hvori X, X¹, X², R, R¹, R³ og R⁹ er som definert i krav 1; karakterisert ved at den omfatter trinnet å omsette en forbindelse med Formel III, hvor R er hydrogen, med et alkyleringsmiddel.

23. Fremgangsmåte i henhold til krav 22,
25 karakterisert ved at alkyleringsmiddelet har formelen R⁹⁹-Q hvor Q er en utgående gruppe, og R⁹⁹ er

valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, 1,1,1-tri-
 fluoretyl, cyklopropylmetyl, 3-(2-metyl)propenyl,
 4-(2-metyl)but-2-enyl, 1,1-diklorpropen-3-yl, 2,2-dimetyl-
 3-okso-4-butyl, 2,3,3,4,4,4-heksafluor-n-buten-1-yl,
 5 propargyl, fenylpropargyl, fenyl, fenetyl, 1-fenylpropen-
 3-yl, benzyl, α -metyl-4-fluorbenzyl, 2,3,4,5,6-pentafluor-
 benzyl, 4-trifluometoksyfenacyl, 4-fluorbenzyl, 4-fluor-
 fenyl, 2-trifluormetylbenzyl, 2,4-difluorbenzyl, 2,4-di-
 fluorfenacyl, 4-trifluormetylphenacyl, fenacyl, 4-karboksy-
 10 fenacyl, 4-klorfenacyl, 4-cyanofenacyl, 4-diethylamino-
 fenacyl, 3-tienylmetyl, 5-metyltien-2-ylmetyl, 5-klortien-
 2-ylmetyl, 2-benzo[b]tienylmetyl, 3-benzotienacyl, 5-klor-
 tiazol-2-ylmetyl, 5-metyltiazol-2-ylmetyl, 2-pyridylmetyl,
 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, kinolin-2-ylmetyl og fluor-
 15 kinolin-2-ylmetyl.

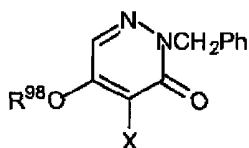
24. Fremgangsmåte i henhold til krav 22,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at alkyleringsmiddelet
 har formelen $R^{99}-Q$ hvor Q er en utgående gruppe, og R^{99} er
 valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, 1,1,1-tri-
 20 fluoretyl, cyklopropylmetyl, 3-(2-metyl)propenyl, 4-(2-me-
 tyl)but-2-enyl, 1,1-diklorpropen-3-yl, 2,3,3,4,4,4-heksa-
 fluor-n-buten-1-yl, propargyl, fenylpropargyl, fenyl,
 fenetyl, 1-fenylpropen-3-yl, benzyl, α -metyl-4-fluorben-
 zyl, 2,3,4,5,6-pentafluorbenzyl, 4-trifluometoksyfenacyl,
 25 4-fluorbenzyl, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorbenzyl, 2,4-di-
 fluorfenacyl, 4-trifluormetylphenacyl, fenacyl, 4-karboksy-
 fenacyl, 4-klorfenacyl, 4-cyanofenacyl, 4-diethylamino-
 fenacyl, 3-tienylmetyl, 5-metyltien-2-ylmetyl, 5-klortien-
 2-ylmetyl, 2-benzo[b]tienylmetyl og 3-benzotienacyl.

25. Fremgangsmåte i henhold til krav 22,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at alkyleringsmiddelet
 har formelen $R^{99}-Q$ hvor Q er en utgående gruppe, og R^{99} er
 valgt fra gruppen bestående av 1,1,1-trifluoretyl, 3-(2-me-
 tyl)propenyl, 4-(2-metyl)but-2-enyl, 1,1-diklorpropen-3-yl,
 35 2,3,3,4,4,4-heksafluor-n-buten-1-yl, propargyl, fenylpro-
 pargyl, fenyl, benzyl, α -metyl-4-fluorbenzyl, 2,3,4,-

5,6-pentafluorbenzyl, 4-fluorbenzyl, 4-fluorfenyl,
2,4-difluorbenzyl, 3-tienylmetyl, 5-metyltien-2-ylmetyl,
5-klortien-2-ylmetyl og 2-benzo[b]tienylmetyl.

26. Fremgangsmåte i henhold til krav 22,
5 k a r a k t e r i s e r t v e d at alkyleringsmiddelet
har formelen $R^{99}-Q$ hvor Q er en utgående gruppe, og R^{99} er
valgt fra gruppen bestående av 1,1,1-trifluoretyl, fenyl,
benzyl, α -metyl-4-fluorbenzyl, 4-fluorbenzyl, 4-fluorfenyl
og 2,4-difluorbenzyl.
- 10 27. Fremgangsmåte i henhold til krav 22,
k a r a k t e r i s e r t v e d at alkyleringsmiddelet
har formelen $R^{99}-Q$ hvor Q er en utgående gruppe, og R^{99} er
valgt fra gruppen bestående av 1,1,1-trifluoretyl, benzyl
og 4-fluorfenyl.
- 15 28. Fremgangsmåte for regioselektiv fremstilling av et
4,5-substituert pyridazon
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter trinnene

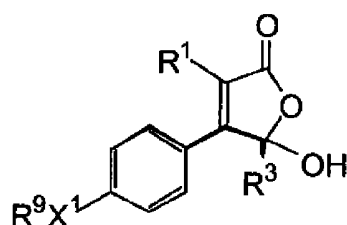
a) å omsette en forbindelse med formelen



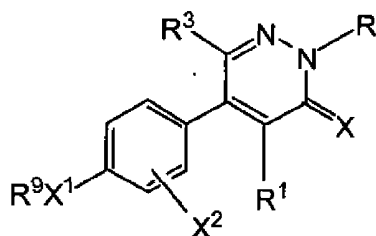
- 20 hvor R er en C_1-C_8 -alkyl eller fenylgruppe, og X er en ut-
gående gruppe, med et nukleofilt middel for å erstatte X-
gruppen;
- b) å omdanne $-OR^{98}$ til en utgående gruppe; og
- c) å omsette forbindelsen med et annet nukleofilt middel
25 for å tilveiebringe 4,5-substituert pyridazon.

29. Fremgangsmåte i henhold til krav 28,
karakterisert ved at benzylgruppen fjernes
under anvendelse av en Lewis-syre.

30. Fremgangsmåte for regioselektiv fremstilling av et
5 4,5-substituert pyridazon
karakterisert ved at den omfatter trinnene
å behandle en forbindelse med formelen



med et hydrazin med formelen $RNHNH_2$ for å tilveiebringe
10 pyridazonet med formelen:



III

hvor X , X^1 , X^2 , R , R^1 , R^3 og R^9 er som definert i krav 1;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en
15 prodroge derav.