

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-1058**
 (22) Přihlášeno: **16.09.1999**
 (30) Právo přednosti: **25.09.1998 ES 1998/9802011**
26.03.1999 ES 1999/9900619
 (40) Zveřejněno: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
 (47) Uděleno: **23.03.2009**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **29.04.2009**
(Věstník č. 17/2009)
 (86) PCT číslo: **PCT/EP1999/006873**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/018753**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 309/38 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 92/00290; WO 92/13850; WO 95/14014; WO 96/06840.

Valenta V. et al.: Collection of Czechoslovak Chemical Communications 1983, 48(5), str. 1447-1464, sloučenina XV.

(73) Majitel patentu:

Laboratorios Almirall, S.A., 08022 Barcelona, ES

(72) Původce:

Crespo Crespo Maria Isabel, Barcelona, ES
 Jimenez Mayorga Juan Miguel, Barcelona, ES
 Puig Duran Carles, Barcelona, ES
 Soca Pueyo Lidia, Barcelona, ES

(74) Zástupce:

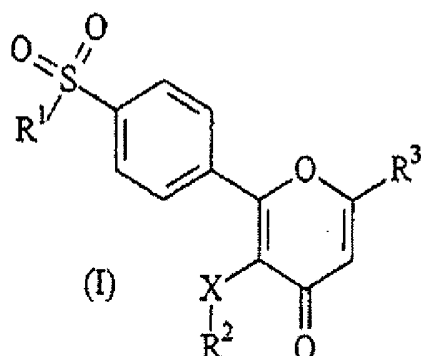
Společná advokátní kancelář Všeťečka Zelený Švorčík
 Kalenský a partneři, JUDr. Petr Kalenský, Hálkova 2,
 Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Deriváty 2-fenylpyran-4-onu

(57) Anotace:

Deriváty 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I, na způsob jejich přípravy, syntetické meziprodukty používané v uvedených způsobech, farmaceutické kompozice obsahující uvedené deriváty a jejich použití pro léčbu bolesti, horečky nebo zánětu, k inhibici kontrakce hladkého svalstva indukované prostanoidy nebo pro prevenci kolorektálních zhoubných nádorových onemocnění nebo neurodegenerativních chorob.



Deriváty 2-fenylpyran-4-onu

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových, terapeuticky vhodných derivátů 2-fenylpyran-4-onu, způsobů jejich přípravy a použití těchto derivátů.

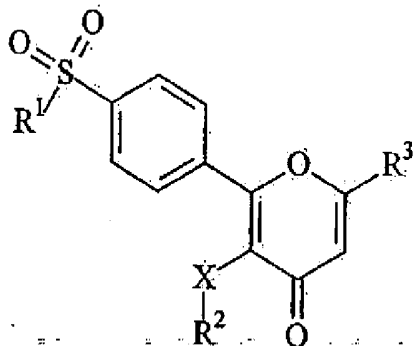
Dosavadní stav techniky

Je známo, že neselektivní inhibice enzymu cyklooxygenasy (COX) zabraňuje nadprodukcí prostaglandinů, které jsou zahrnuté v zánětlivých procesech, a na jejichž tvorbě se podílí cyklooxygenasa-2 (COX-2), ale současně potlačuje základní hladiny prostaglandinů potřebných pro zdraví určitých tkání, a na jejichž tvorbě se podílí převážně cyklooxygenasa-1 (COX-1). Nesteroidní protizánětlivá léčiva jsou neselektivní inhibitory COX a z tohoto důvodu mají vedlejší účinky zahrnující snížený renální průtok krve, sníženou funkci trombocytů, dyspepsii a žaludeční ulceraci.

Původci vynálezu nyní zjistili, že určité deriváty 2-fenylpyran-4-onu selektivně inhibují COX-2 ve srovnání s COX-1 a jsou tak vhodné při léčbě chorob zprostředkovaných COX-2 jako je zánět, bolest, horečka a astma, s menším výskytem vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje derivát 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo skupinu $-NR^4R^5$, ve které R^4 a R^5 každý nezávisle znamená atom vodíku nebo C_{1-6} alkylovou skupinu;

R^2 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu, C_3-C_7 cykloalkylovou, pyridylovou, thienylovou, naftylovou, tetrahydronaftylovou nebo indanylovou skupinu, nebo fenylovou skupinu, která může být nesubstituována nebo substituována jedním nebo více atomy halogenu nebo C_1-C_6 alkylovými, trifluormethylovými skupinami, hydroxy-, C_1-C_6 alkoxy-, methylthio-, amino-, či mono- nebo di(C_1-C_6 alkyl)aminoskupinami, hydroxy(C_1-C_6 alkyl)ovými nebo hydroxykarbonylovými skupinami;

R^3 znamená methylovou, hydroxymethylovou, (C_1-C_6 alkoxy)methylovou, (C_3-C_7 cykloalkoxy)methylovou, benzyloxymethylovou, hydroxykarbonylovou, nitrilovou, trifluormethylovou nebo difluormethylovou skupinu nebo skupinu CH_2-R^6 , kde R^6 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu; a

X znamená jednoduchou vazbu, atom kyslíku, atom síry nebo methylenovou skupinu;

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl výše popsané sloučeniny.

- 5 Alkylové skupiny nebo alkylové části skupin obsažené v alkoxy skupinách, hydroxyalkylových skupinách, mono- nebo dialkylaminoskupinách popsaných v souvislosti s popisem skupin R^1 až R^6 jsou „nižší“ alkyl, který obsahuje od 1 do 6, zvláště od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž uhlovodíkový řetězec může být rozvětvený nebo přímý. Výhodně alkylové skupiny a relevantní alkylové části zahrnují methyl, ethyl, propyl včetně isopropylu, a butyl, včetně n-butylu, terc-butylu a sek-butylu.

- 15 Fenylový kruh ve fenylové skupině substituentů jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, trifluoralkyl, hydroxy, alkoxy, methylthio, amino, mono- nebo dialkylamino, hydroxyalkyl nebo hydroxykarbonyl může být substituovaný 1, 2, 3, 4 nebo 5 substituenty, výhodně 1, 2 nebo 3 substituenty, z nichž každý může být nezávisle zvolený z možných substituentů uvedených výše. Fenylová skupina (která je připojena k X nebo k pyran-4-onovému kruhu ve své poloze 1) může být substituovaná v kterékoli ze zbývajících poloh, to znamená v polohách 2, 3, 4, 5 nebo 6. Fenylová skupina obsahující více než jeden substituent může být substituovaná v každé kombinaci těchto poloh. Například fenylová skupina obsahující dva substituenty může být substituovaná v polohách 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 2 a 6, 3 a 4 nebo 3 a 5.

- 25 Zejména je výhodné, jestliže R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující rozvětvený C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 (výhodně C_3 , C_5 nebo C_6) cykloalkyl, naftyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl, nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více atomy halogenu, C_1 - C_6 alkoxy skupinami, výhodně methoxy skupinami a/nebo C_1 - C_6 alkylovými skupinami, výhodně methylovými skupinami. Fenylová skupina výhodně obsahuje 1, 2 nebo 3 substituenty, ještě výhodněji 1 nebo 2 substituenty. Atomy halogenu se výhodně zvolí ze skupiny zahrnující fluor, chlor a brom. Jestliže R^2 znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více atomy halogenu, C_1 - C_6 alkoxy skupinami a/nebo C_1 - C_6 alkylovými skupinami, výhodné je, když 30 jeden z uvedených substituentů je v poloze 4 uvedené fenylové skupiny. Jestliže R^2 znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu tak je výhodné, aby nejméně jeden ze substituentů byl v poloze 2 nebo v poloze 4.

- 35 Výhodné rovněž je, jestliže R^1 nezávisle znamená nesubstituovanou C_1 - C_6 alkylovou skupinu jako methyl, ethyl, propyl nebo butyl, výhodně methyl, nebo skupinu NH_2 (tj. R^4 a R^5 ve výše uvedeném vzorci každý nezávisle znamenají H).

- 40 Výhodné také je, když R^3 nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující nesubstituovanou C_1 - C_6 alkylovou skupinu jako je methyl, ethyl, propyl nebo butyl, výhodně methyl, kyano, hydroxymethyl, methoxymethyl, difluormethyl nebo hydroxykarbonyl.

Výhodné rovněž je, když X nezávisle znamená jednoduchou vazbu, atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, ještě výhodněji jednoduchou vazbu nebo atom kyslíku.

- 45 Specifické příklady derivátů 2-fenylpyran-4-onu podle vynálezu zahrnují:

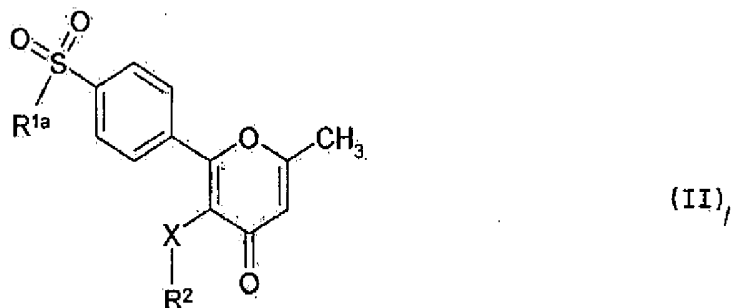
2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-fenylpyran-4-on,
 3-(4-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 50 3-(2-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,

- 3-(4-bromfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-p-tolylpyran-4-on,
 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-m-tolylpyran-4-on,
 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-o-tolylpyran-4-on,
 5 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-(4-trifluormethylfenyl)pyran-4-on,
 3-(2,4-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3,4-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3,5-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2,5-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 10 3-(2,6-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2,4-dichlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlor-3-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 15 3-(2-chlor-4-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-bromfenoxy)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-fluorfenoxy)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2,4-difluorfenoxy)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-cyklohexyl-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 20 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-naftalen-2-ylpyran-4-on,
 4-(6-methyl-4-oxo-3-fenyl-4H-pyran-2-yl)benzensulfonamid,
 4-[3-(4-fluorfenyl)-6-methyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl]benzensulfonamid,
 4-[3-(3,4-dichlorfenyl)-6-methyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl]benzensulfonamid,
 5-(2,4-difluorfenyl)-6-(4-methansulfonylfenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-karbonitril,
 25 3-(2-fluorfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2-chlorfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2,5-difluorfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3-chlor-4-methylfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 30 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-fenoxypyran-4-on,
 3-(4-fluorfenoxy)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-(4-methylfenoxy)pyran-4-on,
 3-(4-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methoxymethylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenyl)-6-difluormethyl-2-(4-methansulfonylfenyl)pyran-4-on,
 35 a všechny sloučeniny specificky uvedené v tabulce 4, a farmaceuticky přijatelné sole výše uvede-
 ných sloučenin.
- Významné sloučeniny podle vynálezu zahrnují:
- 40 3-(4-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,

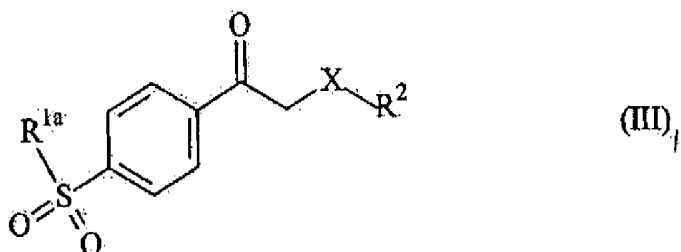
- 3-(4-bromfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2,4-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3-chlor-4-methylfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 5 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-fenoxypyran-4-on,
 3-(4-fluorfenoxy)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2-fluorfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2-chlorfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 10 3-(4-bromfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methyl-3-(4-methylfenoxy)pyran-4-on,
 3-(2,4-difluorfenoxy)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2,5-difluorfenoxy)-2-(methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methoxymethylpyran-4-on,
 15 3-(4-chlorfenyl)-6-difluormethyl-2-(4-methansulfonylfenyl)pyran-4-on,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

- Vynález rovněž poskytuje způsoby přípravy sloučeniny obecného vzorce I, které jsou závislé na významu R^3 . Jestliže R^3 znamená metylovou skupinu, sloučeniny obecného vzorce I se připravují způsobem závislejícím na významu R^1 . Sloučeniny vzorce I, ve kterých R^3 znamená metylovou skupinu a R^1 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo skupinu $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 znamenají C_1-C_6 alkylové skupiny které odpovídají derivátu 2-fenylpyranu-4-onu obecného vzorce II:

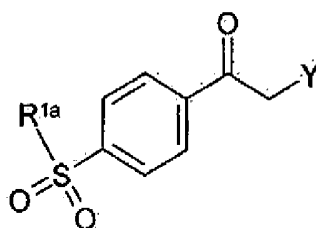


- 25 kde R^{1a} znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo skupinu $-NR^{4a}R^{5a}$, kde R^{4a} a R^{5a} každý nezávisle znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu, a R^2 a X mají výše uvedený význam, se připravují způsobem zahrnujícím reakci karbonylového derivátu obecného vzorce III:



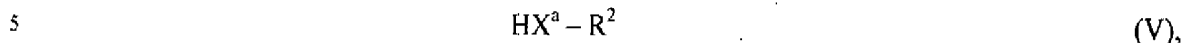
- 30 kde R^{1a} , R^2 a X mají výše uvedený význam, s přebytkem bezvodé kyseliny octové a kyseliny polyfosforečné při teplotě od 100 do 150 °C.

Karbonylový derivát obecného vzorce III lze připravit způsoby dobře známými z literatury (EP-A 714 883; WO 96/06840; WO 96/31509 a DE-2 064 520), nebo v případech, kdy X znamená atom kyslíku nebo atom síry, reakcí fenacylového derivátu obecného vzorce IV:



(IV),

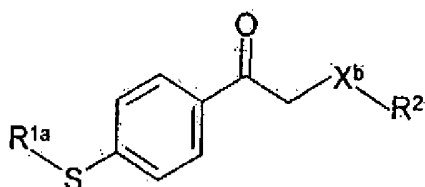
kde R^{1a} má výše uvedený význam a Y znamená atom chloru nebo atom bromu, s hydroxyderivátem nebo merkaptoderivátem obecného vzorce V:



kde R^2 má výše uvedený význam a X^a znamená atom kyslíku nebo atom síry.

10 Reakcí mezi fenacylovým derivátem vzorce IV a pomocnou sloučeninou vzorce V lze provést zahříváním směsi těchto dvou výchozích složek, případně v rozpouštědle, tvořeném směsí dichlormethanu, benzenu nebo toluenu a vody, při teplotě od 15 do 30 °C a v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu jako benzentriethylamoniumchloridu.

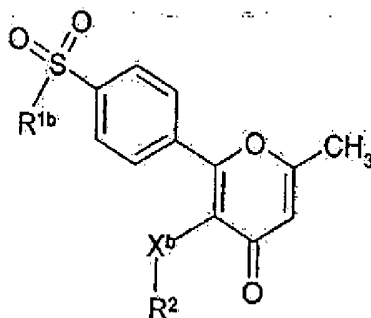
15 Karbonylový derivát vzorce III, ve kterém X má jiný význam než atom síry, lze rovněž připravit reakcí sloučeniny vzorce VI:



(VI),

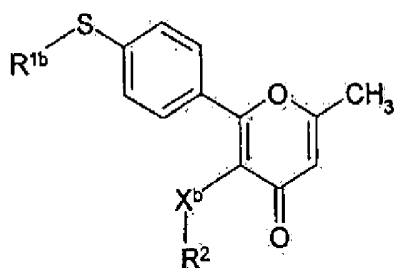
20 kde R^{1a} a R^2 mají výše uvedený význam a X^b znamená jednoduchou vazbu, atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, s oxidačním prostředkem, výhodně s monoperoxyftalátem hořečnatým nebo s kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou. Tato reakce se výhodně provádí v organickém rozpouštědle, jakým je směs dichlormethanu s methanolem nebo s ethanolem, při teplotě od 10 do 40 °C.

25 Vynález rovněž poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde R^3 znamená methylovou skupinu, R^1 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu, X má jiný význam než atom síry a které tak odpovídají derivátu 2-fenylpyran-4-nu vzorce VII:



(VII),

kde R^{1b} znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu a R^2 a X^b mají výše uvedený význam, kde uvedený způsob zahrnuje reakci merkaptoderivátu obecného vzorce VIII:

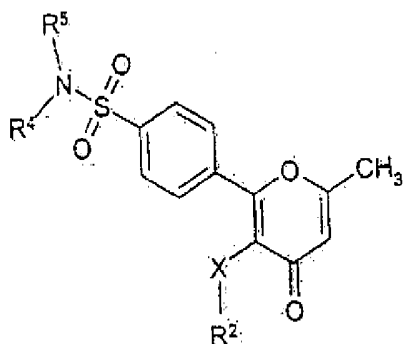


(VIII),

kde R^{1b} , R^2 a X^b mají výše uvedený význam, s oxidačním prostředkem, výhodně s monoperoxy-ftalátem hořečnatým nebo s kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou.

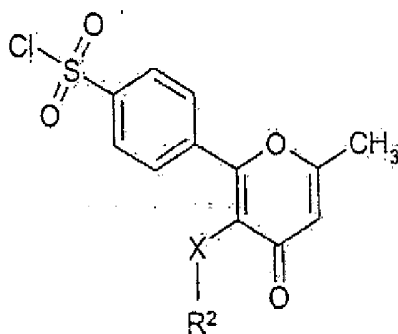
- 5 Reakce mezi merkaptoderivátem vzorce VIII a oxidačním prostředkem se výhodně provádí způsobem popsaným výše pro sloučeninu vzorce VI, v organickém rozpouštědle, jako je směs dichlormethanu s methanolem nebo s ethanolem, při teplotě od 10 do 40 °C.

- 10 Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená skupinu $-NR^4R^5$ a R^3 znamená methylovou skupinu, totiž derivátu 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce IX:



(IX),

kde R^2 , R^4 , R^5 a X mají význam uvedený výše, kde uvedený způsob zahrnuje reakci chlorsulfonylového derivátu obecného vzorce X:



(X),

15

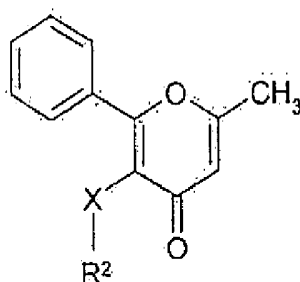
kde R^2 a X mají výše uvedený význam, s aminem obecného vzorce XI:



- 20 kde R^4 a R^5 mají výše uvedený význam.

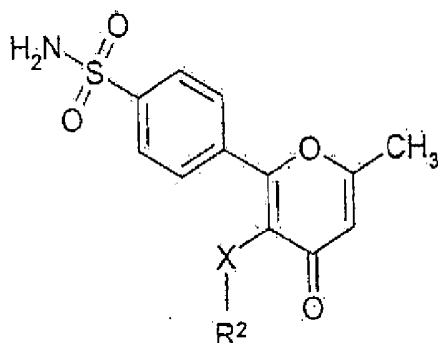
Tato reakce se výhodně provede při teplotě od 10 do 40 °C.

- 25 Chlorsulfonylový derivát vzorce X je možné připravit například reakcí sloučeniny obecného vzorce XII:

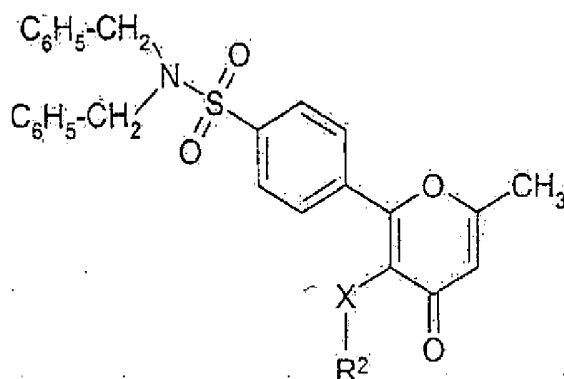
(XII)₁

kde R² a X mají výše uvedený význam s kyselinou chlórsulfonovou, výhodně při teplotě od 80 do 120 °C.

- 5 Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R³ znamená methylovou skupinu a R¹ znamená skupinu -NR⁴R⁵, kde R⁴ a R⁵ znamenají vodík, jakou je derivát 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce XIII:

(XIII)₁

kde R² a X mají výše uvedený význam, debenzylací odpovídající sloučeniny vzorce XIV:

(XIV)₁

10 kde R² a X mají výše uvedený význam.

Výše uvedená debenzylace se provede pomocí přebytku kyseliny trifluoroctové, sírové nebo methansulfonové při teplotě od 0 do 120 °C.

15

Meziproduktovou výchozí sloučeninu obecného vzorce XIV lze připravit výše popsányými způsoby s použitím vhodných výchozích složek, ve kterých R⁴ a R⁵ (nebo R^{4a} a R^{5a}) oba znamenají benzylové skupiny.

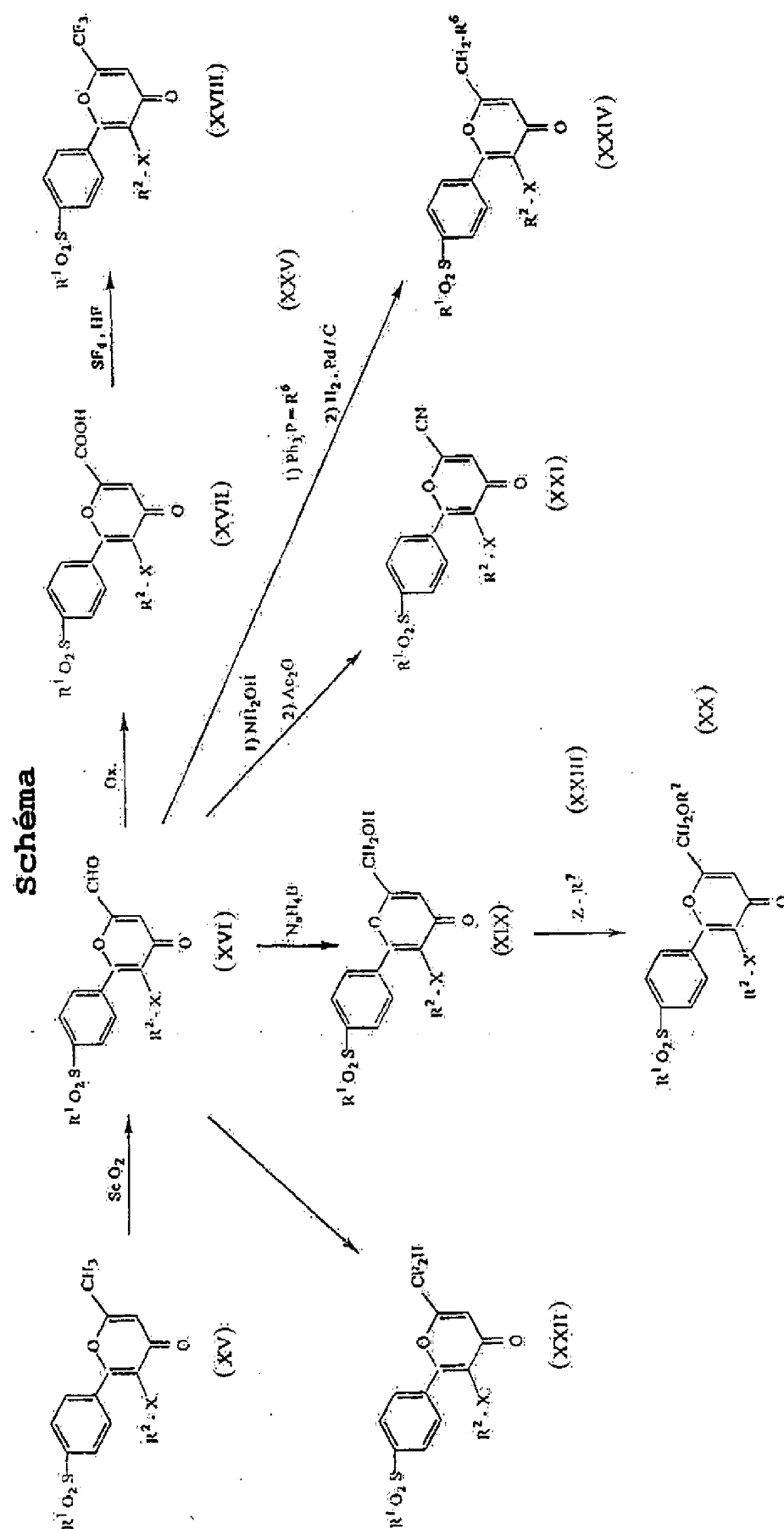
20

Meziprodukty vzorce IV a VI použité při přípravě sloučenin podle vynálezu lze připravit způsoby popsányými v literatuře například v práci Saettone M. F., J. Org. Chem. 31, str. 1959 (1966) a ve WO 96/06840.

25

Meziprodukty vzorců VIII a XII lze připravit stejným způsobem jaký je popsáný pro přípravu sloučenin vzorce II s použitím vhodných příslušných výchozích složek.

Deriváty 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I, kde R^3 má jiný význam než methylovou skupinu, lze připravit způsoby znázorněnými v následujícím reakčním schématu:



Jak lze zjistit z výše uvedeného schématu, deriváty 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I, kde R^3 má jiný význam než methylovou skupinu, jako jsou sloučeniny obecných vzorců XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII a XXIV, se připraví ze sloučenin obecného vzorce I, kde R^3 znamená methylovou skupinu, jako je sloučenina obecného vzorce XV, jejichž příprava je uvedena výše. V prvním stupni se sloučeniny vzorce XV zpracují s oxidačním prostředkem jako je oxid seleničitý v organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, v tlakové nádobě a při teplotě od 100 do 190 °C. Tímto způsobem se připraví odpovídající aldehyd vzorce XVI, který se použije jako výchozí složka k přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^3 má jiný význam než methylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^3 znamená hydroxykarbonylovou skupinu, jakou je sloučenina obecného vzorce XVII, se připraví z odpovídajícího aldehydu XVI reakcí s oxidačním prostředkem jako je pyridiniumdichroman nebo oxid manganitý v organickém rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid nebo ethanol, při teplotě v rozmezí -5 až 35 °C. Získané sloučeniny XVII se použijí jako výchozí složky k přípravě sloučenin obecného vzorce I ve kterých R^3 znamená trifluormethylovou skupinu jako je sloučenina obecného vzorce XVIII. Uvedená příprava zahrnuje reakci sloučenin XVII se směsí fluoridu siřičitého s fluorovodíkem, případně v přítomnosti organického rozpouštědla jako je dichlormethan, v tlakové nádobě a při teplotě od 20 do 140 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^3 znamená hydroxymethylovou skupinu, jakou je sloučenina obecného vzorce XIX, se připraví redukcí sloučenin vzorce XVI hydridem boru nebo hliníku, výhodně pomocí tetrahydroboritanu sodného v rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol a při teplotě od 10 do 40 °C. Následující reakci sloučenin XIX s příslušným halogenidem vzorce XXIII:



kde Z znamená atom chloru, bromu nebo jodu a R^7 znamená C_1-C_6 alkylovou, C_3-C_7 cykloalkylovou nebo benzylovou skupinu, se připraví sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 znamená (C_1-C_6 alkoxy)methylovou, C_3-C_7 cykloalkoxymethylovou nebo benzyloxymethylovou skupinu jako jsou sloučeniny obecného vzorce XX. Tato reakce se provede v organickém rozpouštědle jako je aceton, N,N-dimethylformamid nebo tetrahydrofuran v přítomnosti hydridu sodného nebo draselného nebo amidu při teplotě v rozmezí 20 až 120 °C.

Aldehydy vzorce XVI lze také použít jako výchozí složky při přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^3 znamená kyanovou skupinu, která znázorňuje obecný vzorec XXI. První reakční stupeň této přípravy zahrnuje zpracování aldehydů XVI s hydroxylaminem-hydrochloridem a s kyselinou mravenčí při teplotě od 80 do 120 °C. Vzniklý oxim se pak izoluje a zahřívá se s přebytkem anhydridu kyseliny octové při teplotě v rozmezí 100 až 180 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^3 znamená difluormethylovou skupinu, která znázorňuje obecný vzorec XXII, se připraví z aldehydů obecného vzorce XVI reakcí s fluoračním činidlem jako je diethylaminotrifluorid siřičitý nebo směs fluorid siřičitý-fluorovodík, případně v přítomnosti organického rozpouštědla jako dichlormethanu, benzenu nebo toluenu, při teplotě od 0 do 130 °C.

Deriváty 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I, ve kterých R^3 znamená skupinu CH_2-R^6 , jakými jsou sloučeniny obecného vzorce XXIV, lze rovněž připravit z aldehydů obecného vzorce XVI dvoustupňovým způsobem. V prvním stupni se provede reakce aldehydu XVI s trifenylfosfinovým derivátem XXV v přítomnosti rozpouštědla jakým je dioxan, dimethoxyethan nebo tetrahydrofuran, při teplotě od 15 °C do teploty varu rozpouštědla. Ve druhém stupni se získaná sloučenina hydrogenuje v přítomnosti katalyzátoru jako palladia na aktivním uhlí. Tato reakce se

provede v přítomnosti rozpouštědla jako je methanol, ethanol nebo ethylacetát, při teplotě od 15 do 40 °C.

Deriváty 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I, které obsahují bazickou skupinu, lze převést způsoby známými v oboru na jejich farmaceuticky přijatelné sole, výhodně na adiční sole s kyselinami, zpracováním s organickými nebo s anorganickými kyselinami jako je kyselina fumarová, vinná nebo jantarová. Stejně tak je možné převést deriváty 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I, ve kterých R^3 znamená hydroxykarbonylovou skupinu na jejich farmaceuticky přijatelné sole například sole alkalických kovů jako jsou sodné nebo draselné, sole, reakcí s hydroxidem alkalického kovu.

Vynález dále dokládají níže popsané biologické zkoušky a jejich výsledky.

Aktivita COX-1 a COX-2 v plné lidské krvi

Do heparinizovaných zkumavek (20 jednotek heparinu na ml) se čerstvě odebere krev zdravých dobrovolníků kteří nebrali nejméně 7 dní před odběrem žádná nesteroidní protizánětlivá léčiva. Při stanovení aktivity COX-1 se 500 μ l podíly krve inkubují 1 hodinu při 37 °C buď s 5 μ l vehikula (dimethylsulfoxid), nebo s 5 μ l hodnocené sloučeniny. 20 minut před koncem inkubace se přidá Ca-ionofoor A 23187 (25 μ M). Plazma se oddělí odstředěním (10 minut při 13 000 ot/min) a udržuje se při -30 °C až do stanovení koncentrace TXB₂ pomocí soupravy pro enzymatické imunostanovení (ELISA). Účinky hodnocených sloučenin se stanoví inkubací každé sloučeniny při pěti až šesti různých koncentracích, které se každé provede třikrát. Hodnoty IC₅₀ se stanoví nelineární regresí pomocí programového vybavení InPlot, GraphPad na počítači IBM.

Při stanovení aktivity COX-2 se 500 μ l podíly krve inkubují v přítomnosti LPS (10 μ g/g) 24 hodin při 37 °C, aby se indukovala exprese COX-2 (Patriagnani a sp., J. Pharm. Exper. Ther. 271; 1705-1712 (1994)). Plazma se oddělí odstředěním (10 minut při 13 000 ot/min) a uchovává se při -30 °C až do stanovení PGE₂ pomocí soupravy pro enzymatické imunostanovení (ELISA). Účinky inhibitorů se stanoví s použitím pěti až šesti různých koncentrací, přičemž každé stanovení se provede třikrát v přítomnosti LPS a s dobou inkubace 24 hodin. Hodnoty IC₅₀ se stanoví nelineární regresí pomocí programového vybavení InPlot, GraphPad na počítači IBM.

Protizánětlivá účinnost (adjuvantně vyvolaná artritida)

Do pokusu se použijí samci krysy Wistar o hmotnosti 175 až 200 g s volným přístupem k potravě a vodě. V den 0 se zvířatům aplikuje intraplantární injekcí suspenze Mycobacterium tuberculosis v parafinovém oleji (0,5 mg/krysa) do levé zadní tlapky. V kontrolní neartritické skupině se zvířatům injekčně aplikuje samotný parafinový olej. 11 a 14 den po vyvolání artritidy se pomocí vodního pletysmografu stanoví objem zadní tlapky každé krysy. Vyberou se zvířata, u nichž došlo během uvedené doby ke zvětšení objemu zadní tlapky. Krysy se pak dále rozdělí do skupin po 8, kde zvířata ve skupině mají stejné střední objemy tlapky a přibližně stejné standardní odchylky.

Hodnocené sloučeniny se podávají p.o. jednou denně po 7 dnů (dny 14 až 20). Zvířatům v kontrolních skupinách zahrnujících neartritické a artritické krysy se podává 7 dní pouze vehikulum. Objemy zadních tlapek se stanoví 20 hodin po podání poslední dávky (dne 21). Tělesná hmotnost se stanoví každý druhý den.

Výsledky se vyjádří v procentech inhibice zánětu (objem zadní tlapky) v každé léčené skupině s porovnáním se zvířaty v kontrolních skupinách zahrnujících jak artritické, tak neartritické krysy. Ke statistickým studiím se použijí testy ANOVA.

Ulcerogenní aktivita

5 Zvířata: v pokusu se použijí samci krysy Wistar (Interfauna Ltd, U.K.) o hmotnosti asi 150 až 175 g. Zvířata se ustájí v prostředí o teplotě místnosti ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) s cyklem světlo–tma 12:12 hodinám (počátek světelného cyklu v 7:00 ráno). Potrava a voda je zvířatům volně k dispozici.

10 Postup: sloučeniny se zvířatům podávají čtyři po sobě jdoucí dny orálním podáním aplikovaným jednou denně. Tělesná hmotnost každé krysy se stanovuje každý den před podáním léčiva. 24 hodin po podání poslední dávky se zvířata anestetizují a kardiální punkcí s použitím heparinu (10 j/ml) jako antikoagulačního prostředku se odebere 1 ml krve. Stanoví se hematokrit v procentech. Pak se vyjmou střeva, podélně se otevřou a mírně se promyjí. Rozsah intestinálních erozí se hodnotí makroskopicky s použitím škály zahrnující počet perforovaných a neperforovaných intestinálních vředů, která se vyjadřuje jako index poškození v rozmezí 0 až 3 (0 : žádné vředy, 1 : < 10 vředů, 2 : 10 až 25 vředů, 3 : > 25 vředů). Uvedeným způsobem se nezjišťují žaludeční vředy.

Ošetření zvířat se v každém pokusu volí náhodným způsobem. Výsledky se porovnají s výsledky získanými u skupiny zvířat kterým bylo podávané pouze vehikulum pomocí testu ANOVA.

20 Výsledky:

Výsledky výše uvedených biologických stanovení jsou znázorněné níže v tabulkách 1, 2 a 3.

25 Tabulka 1

Inhibice COX-1 a COX-2

Sloučenina (*)	COX-1 IC ₅₀ (μM)	COX-2 IC ₅₀ (μM)	Poměr COX-1/COX-2
Indomethacin	0,19	0,22	0,86
2	>100	1,06	>94
4	>100	1,5	>66
5	>100	2,1	>47
8	>100	1,7	>58
15	100	1,1	90
22	37,1	0,7	53
31	>100	1,67	>59
37	>100	1,08	>92
39	>100	0,96	>104
40	27	0,14	193
41	>100	0,35	>285

Tabulka 1 (pokračování)

Sloučenina (*)	COX-1 IC ₅₀ (μM)	COX-2 IC ₅₀ (μM)	Poměr COX-1/COX-2
42	41	0,2	205
43	>100	0,8	125
44	39	0,21	185
45	22	0,15	147
47	57,1	0,8	71
63	44	1,73	25
67	>100	2,1	>47

(*) Viz strukturní vzorce podle tabulky 4

- 5 Indomethacin je kyselina 1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-octová

Tabulka 2

- 10 Protizánětlivá účinnost

Sloučenina	% inhibice (dávka, mg/kg)
Indomethacin	64 (1)
5	50 (1)
22	69 (1)
39	75 (1)
41	71 (1)
45	74 (1)

Tabulka 3

Ulcerogenní aktivita

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Index poškození		Hematokrit (%)
		PU	NPU	
vehikulum		0	0	44,3±0,2
Indomethacin	10	3	3	22,7±1,6
5	100	0	0	44,1±0,7
22	100	0	0	44,4±0,3
39	100	0	0	43,7±0,4
41	100	0	0	43,4±1,9
45	100	0	0	44,4±0,9

5 PU: perforované vředy, NPU: neperforované vředy

Jak je zřejmé z tabulky 1, deriváty 2-fenylpyran-4-onu vzorce I jsou účinnými a selektivními inhibitory COX-2, zatímco referenční sloučenina, indomethacin, má stejnou inhibiční účinnost na COX-2 jako na COX-1. Díky své nízké inhibiční účinnosti na COX-1 mají sloučeniny obecného vzorce I významnou protizánětlivou účinnost (viz tabulka 2) a jejich přínos vzhledem k obvykle používaným nesteroidním protizánětlivým léčivům je v tom, že mají významně méně škodlivých vedlejších účinků (zahrnujících například gastrointestinální toxicitu (viz tabulka 3), renální vedlejší účinky, vliv na dobu krvácení, která je menší, a indukci astma u aspirin-senzitivních subjektů).

15 Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy výhodné tím, že jsou selektivními inhibitory COX-2 u savců, například u lidské COX-2. Sloučeniny podle vynálezu jsou také výhodné tím, že mají nízkou inhibiční aktivitu vůči COX-1 saveců, například lidské COX-1. Inhibiční účinnost se obvykle stanovuje pomocí stanovení in vitro, například způsobem popsáným výše.

20 Výhodné sloučeniny podle vynálezu mají hodnotu IC_{50} pro COX-2 menší než 5 μM , výhodně menší než 3 μM a ještě výhodněji menší než 2,5 μM . Výhodné sloučeniny podle vynálezu mají rovněž hodnotu IC_{50} pro COX-1 větší než 10 μM , výhodně větší než 20 μM . Jako indikátor selektivity inhibice COX-2 vzhledem ke COX-1 lze použít poměr hodnot IC_{50} COX-1/COX-2, který je výhodně větší než 20, 30 nebo 50 a ještě výhodněji je větší než 80, 90 nebo 100.

30 Vynález dále poskytuje sloučeninu obecného vzorce I vhodnou ve způsobu léčby lidského nebo zvířecího organismu, zejména při léčbě bolesti, horečky nebo zánětu, k inhibici kontrakce hladkého svalstva indukované prostanoidy nebo k prevenci kolorektálního nádorového onemocnění nebo neurodegenerativních chorob.

Vynález dále poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I při výrobě léčiva vhodného k léčbě bolesti, horečky nebo zánětu, k inhibici kontrakce hladkého svalstva indukované prostanoidy nebo k prevenci kolorektálního nádorového onemocnění nebo neurodegenerativních chorob.

35 Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné k mírnění bolesti, horečky a zánětu při různých stavech zahrnujících revmatickou horečku, symptomy spojené s chřipkou nebo jinými virovými infekcemi, běžné nachlazení, bolesti krční a bederní páteře, dysmenoreu, bolest hlavy, bolest zubů, podvrtnutí a namnožení, myositis, neuralgii, synovitis, bursitis, tendinitis, poranění, stavy

po chirurgických a dentálních zákrocích, artritidu zahrnující revmatoidní artritidu, osteoartritidu, artritidu při dně, spondyloartropatii, systémový lupus erythematodes a juvenilní artritidu a resorpci kosti. Uvedené sloučeniny mohou být také vhodné při léčbě zánětlivých kožních onemocnění jako je psoriáza, ekzém, spáleniny a dermatitis. Kromě toho mohou být výše uvedené sloučeniny vhodné pro prevenci kolorektálního zhoubného nádorového onemocnění.

Sloučeniny obecného vzorce I rovněž inhibují kontrakce hladkého svalstva indukované prostaglandiny a proto je lze použít při léčbě dysmenorey, předčasných porodních stahů, astma a bronchitidy.

Sloučeniny obecného vzorce I lze použít jako alternativu vůči obvykle používaným nesteroidním protizánětlivým léčivům zejména v případech, kde uvedená nesteroidní protizánětlivá léčiva mohou být kontraindikována, jak je tomu v případě léčby pacientů trpících gastrointestinálními chorobami zahrnujícími žaludečními vředy, gastritidu, lokální enteritidu, ulcerózní kolitidu, divertikulitidu, Crohnovu chorobu, zánětlivé onemocnění střev a syndrom dráždivého tračníku, gastrointestinální krvácení a poruchy koagulace, choroby ledvin (například zhoršenou funkci ledvin), a v případech kdy jsou vhodnější k podání před operací nebo před podáváním protisrážlivých prostředků a u pacientů náchylných k astmatu indukovanému nesteroidními protizánětlivými prostředky.

Sloučeniny podle vynálezu lze dále použít k léčbě zánětů u chorob zahrnujících vaskulární choroby, migrenózní bolesti hlavy, ložiskovou periarteriitidu, thyroditis, aplastickou anémii, Hodgkinovu chorobu, sklerodermii, diabetes I typu, myasthenia gravis, sarkoidosu, nefrotický syndrom, Behcetův syndrom, polymyositis, hypersensitivitu, konjunktivitidu, gingivitidu, ischemii myokardu a mrtvici.

Sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory enzymu cyklooxygenasy-2, a z tohoto důvodu jsou vhodné k léčbě chorob zprostředkovaných cyklooxygenasou-2 uvedených výše. Uvedené sloučeniny lze dále použít pro prevenci neurodegenerativních chorob jako je Alzheimerova choroba.

Deriváty 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné sole, a farmaceutické kompozice obsahující tyto sloučeniny a/nebo jejich sole, lze tedy použít ve způsobu léčby lidí, který zahrnuje podávání účinného množství derivátu 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I jeho farmaceuticky přijatelné soli pacientovi kterého je potřebné léčit.

Vynález rovněž poskytuje farmaceutické kompozice které obsahují jako účinnou složku nejméně jeden derivát 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I nebo jeho farmakologicky přijatelnou sůl ve spojení s farmaceuticky přijatelnou přísadou jakou je nosič nebo ředidlo. Aktivní složka může tvořit 0,001 % až 99 % hmotnostních, výhodně 0,01 % až 90 % hmotnostních kompozice v závislosti na podstatě kompozice a na tom, zda přípravek je určen k dalšímu ředění před aplikací.

Výhodně se kompozice připravují ve formě vhodné pro orální, topické, nasální, inhalační, rektální, perkutánní nebo injekční podání.

Farmaceuticky přijatelné přísady, které se mísí s účinnou sloučeninou nebo se solemi této sloučeniny a tvoří kompozice podle vynálezu, jsou složky v oboru známé pro toto použití, a konkrétní volba přísad závisí mezi jiným na předpokládaném, způsobu podání těchto kompozic.

Kompozice podle vynálezu jsou obvykle formulovány a zpracovány pro injekční podání a pro podání per os. Kompozice pro orální podání mohou být ve formě tablet, retardovaných tablet, sublingválních tablet, tobolek nebo ve formě tekutých přípravků jako jsou směsi, tinktury, sirupy nebo suspenze, kde všechny formy obsahují sloučeninu podle vynálezu; uvedené lékové formy lze připravit způsoby známými v oboru.

Při přípravě výše uvedených kompozic lze použít ředidla, která mohou být tekutá nebo pevná a která jsou kompatibilní s aktivní složkou, současně s barvivy nebo prostředky ovlivňujícími chuť a vůni je-li to žádoucí. Tablety nebo tobolky výhodně obsahují od 2 do 500 mg účinné složky nebo ekvivalentní množství její soli.

5

Tekuté kompozice vhodné pro orální podání mohou být ve formě roztoků nebo suspenzí. Uvedené roztoky mohou být vodnými roztoky obsahujícími rozpustnou sůl nebo jiný derivát účinné složky a ve spojení například se sacharózou tak mohou tvořit sirup. Suspenze mohou obsahovat nerozpustnou účinnou sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl ve spojení s vodou a současně se suspenzačním prostředkem nebo prostředkem ovlivňujícím chuť a vůni.

10

Kompozice pro parenterální injekční podání lze připravit z rozpustných solí, které mohou být nebo nemusí být v lyofilizovaném stavu a které se rozpustí ve vodném prostředí prostém pyrogenních látek nebo v jiné vhodné parenterální injekční tekutině.

15

Účinné dávky se obvykle pohybují v rozmezí 10 až 600 mg účinné složky na den. Denní dávku je možné podávat jednou denně nebo ve více podáních, výhodně v 1 až 4 podáních denně.

20

Vynález je dále znázorněn následujícími příklady, které však vynález žádným způsobem neomezují.

Příklady provedení vynálezu

25

Příklad 1

a) K roztoku 2-(4-fluorfenyl)-1-(4-methansulfonylphenyl)ethanonu (1 g; 3,4 mmol) v ledové kyselině octové se přidá kyselina polyfosforečná (10 g) a reakční směs se zahřívá 16 hodin při 140 °C. Po ochlazení se reakční směs vlije do ledové vody, extrahuje se ethylacetátem (2x 50 ml), organický roztok se pak vysuší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek ve formě oleje se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu jako elučního prostředku. Získá se tak 3-(4-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on (0,5g) o t.t. 237 °C (sloučenina 2 v tabulce 4).

35

Příklad 2

a) K roztoku 2,4-difluorfenolu (3,71 g; 29 mmol) a 2-brom-1-(4-methylsulfonylphenyl)ethanonu (7,00 g; 29 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se přidá roztok uhličitanu draselného (5,91 g; 43 mmol) a tetrabutylamoniumhydrogensíranu (0,48 g; 1,4 mmol) ve vodě (20 ml). Získaná směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá voda (100 l), organická fáze se slije a alkalická fáze se extrahuje dichlormethanem (2x 100 ml). Organický roztok se vysuší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získaný pevný produkt se promyje ethyletherem. Získá se tak 2-(2,4-difluorfenoxy)-1-(4-methylsulfonylphenyl)ethanon (6,60 g), t.t. 70 až 71 °C.

45

b) K roztoku 2-(2,4-difluorfenoxy)-1-(4-methylsulfonylphenyl)ethanonu (6,60 g; 22 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se přidá voda (20 ml) a 80% hexahydrát monoperoxyftalátu hořečnatého. Získaná směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a extrahuje se dichlormethanem (3x 100 ml). Organická fáze se vysuší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Ve formě pevného produktu se tak získá 2-(2,4-difluorfenoxy)-1-(4-methansulfonylphenyl)ethanonu (4,97g), t.t. 161 až 163 °C.

55

c) K roztoku 2-(2,4-difluorfenoxy)-1-(4-methansulfonylphenyl)ethanonu (4,60 g; 14 mmol) v kyselině octové (70 ml) se přidá kyselina polyfosforečná (45 g) a reakční směs se zahřívá 5 hodin při 140 °C. Po ochlazení se reakční směs vlije do ledové vody, extrahuje se ethylacetátem (2x 100 ml), organický roztok se vysuší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek ve formě oleje se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi ethylacetát/hexan (1:2) jako elučního prostředku. Rekrystalizací z ethanolu se získá 3-(2,4-difluorfenoxy)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on (0,64 g), t.t. 191 °C, (sloučenina 45 v tabulce 4).

Příklad 3

a) Roztok kyseliny 4-(dibenzylsulfamoyl)benzoové (24 g; 63 mmol) v thionylchloridu (50 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku 2,5 hodiny a přebytek thionylchloridu se odstraní za sníženého tlaku. Získá se 4-(dibenzylsulfamoyl)benzoylchlorid (25 g), který je ve formě oleje, který se použije v následujícím stupni bez přečištění.

b) K roztoku N,O-dimethylhydroxylamin-hydrochloridu (7,37 g; 75,6 mmol) a triethylaminu (21,8 ml; 151 mmol) v dichlormethanu (150 ml) se pomalu přidá druhý roztok, obsahující 4-(dibenzylsulfamoyl)benzoylchlorid (25 g) v dichlormethanu (150 ml) a vzniklá směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Pevná hmota se odfiltruje, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek ve formě oleje se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi hexan-ethylacetát 1:1 jako elučního prostředku. Získá se tak N,O-dimethylamid kyseliny 4-(dibenzylsulfamoyl)benzoové (22 g), o t.t. 75 °C.

c) K suspenzi hořčíku (2 g; 82,4 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá pomalu další roztok obsahující benzylchlorid (10,4 g; 82,4 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml). Po proběhnutí reakce se pomalu přidá roztok N,O-dimethylamidu kyseliny 4-(dibenzylsulfamoyl)benzoové (7 g; 16,5 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml), přičemž teplota se udržuje na 0 °C. Reakční směs se pak míchá při výše uvedené teplotě půl hodiny, potom se vlije do nasyceného roztoku chloridu amonného (100 ml), extrahuje se ethyletherem (3x 75 ml) a organické podíly se vysuší (Na_2SO_4). Rozpouštědlo se pak odstraní za sníženého tlaku a zbylý olej se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi hexan-ethylacetát v poměru 1:3 jako elučního prostředku. Získá se tak N,N-dibenzyl-4-fenylacetylbenzensulfonamid (9,4) o t.t. 143 °C.

d) K roztoku sloučeniny připravené v předcházejícím stupni c) (9,4 g; 20,7 mmol) v ledové kyselině octové (140 ml) se přidá kyselina polyfosforečná (94 g) a vzniklá směs se zahřívá 16 hodin při 140 °C. Po ochlazení se reakční směs vlije do ledové vody, extrahuje se ethylacetátem (3x 150 ml) a organický roztok se vysuší (Na_2SO_4). Pak se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a ke zbylému oleji se přidá koncentrovaná kyselina sírová (38 ml), směs se míchá 10 minut při 0 °C, potom dalších 60 minut při teplotě místnosti a pak se vlije do ledové vody. Vysrážená pevná látka se oddělí filtrací a přečistí se chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu jako elučního prostředku. Získaný produkt je 4-(6-methyl-4-oxo-3-fenyl-4H-pyran-2-yl)benzensulfonamid (1,5 g) o t.t. 218 °C (sloučenina 54 v tabulce 4).

Příklad 4

a) K roztoku 3,4-dichlorfenylacetofenonu (5,3 g; 20 mmol) v ledové kyselině octové (90 ml) se přidá kyselina polyfosforečná (64 g) a získaný roztok se zahřívá 24 hodin při 140 °C. Po ochlazení se reakční směs vlije do ledové vody, extrahuje se ethylacetátem (3x 75 ml), organický roztok se vysuší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získaný zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím hexanu-ethylacetátu v poměru 3:2 jako

elučního prostředku. Získá se tak 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-fenyl-6-methylpyran-4-on (1,68 g), t.t. 104 °C.

b) Roztok sloučeniny připravené ve výše uvedeném stupni (1,4 g; 4,3 mmol) v kyselině chlor-sulfonové (12 ml) se zahřívá 1,5 hodiny při 70 °C, potom se pomalu vlije do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem (2x 50 ml). Organický roztok se pak vysuší (Na_2SO_4), rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a ke zbylému oleji, který se nejprve rozpustí v methanolu (10 l) se pomalu přidá nasycený roztok amoniaku v methanolu (40 ml). Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v ethylacetátu (100 ml), získaný roztok se promyje vodou (2x 100 ml), vysuší se (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbylý olej se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím hexanu-ethylacetátu 1:1 jako elučního prostředku. Tímto způsobem se získá 4-[3-(3,4-dichlorfenyl)-6-methyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl]benzensulfonamid (0,5 g), t.t. 128 °C (sloučenina 56 v tabulce 4).

Příklad 5

a) K roztoku N,N-dibenzyl-4-(2-bromacetyl)benzensulfonamidu (10,5 g, 23 mmol) a p-chlor-fenolu (2,94 g, 23 mmol) v dichlormethanu (42 mmol) se přidá uhličitán draselný (4,83 g, 34,7 mmol) a tetrabutylamoniumbromid (0,42 g, 1,2 mmol) ve vodě (140 ml). Reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku 16 hodin. Po ochlazení se směs zředí dichlormethanem (150 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a vysuší se (Na_2SO_4). Rozpouštědlo se pak odstraní za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá N,N-dibenzyl-4-[2-(4-chlorfenoxy)-acetyl]benzensulfonamid (11,7 g) ve formě polotuhého zbytku, který se použije v následujícím stupni bez dalšího přečištění.

c) K roztoku N,N-dibenzyl-4-[2-(4-chlorfenoxy)acetyl]benzensulfonamidu (11,7 g, 23 mmol) v kyselině octové (105 ml) se přidá kyselina polyfosforečná (75 g) a získaný roztok se zahřívá 5 hodin při 140 °C. Po ochlazení se reakční směs vlije do ledové vody, extrahuje se ethylacetátem (3x 150 ml) a organická vrstva se vysuší (Na_2SO_4). Pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbylý olej se rozpustí v H_2SO_4 (33 ml). Získaná směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a pak se vlije do ledové vody. Pevný podíl se odfiltruje a přečistí se chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu/dichlormethanu, kyseliny octové (78:10:1) jako elučního prostředku. Tímto způsobem se získá 4-[3-(4-chlorfenoxy)-6-methyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl]benzensulfonamid (0,28 g), t.t. 221 °C (sloučenina 57 v tabulce 4).

Příklad 6

a) K roztoku 3-(2,4-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-onu (1,7 g; 4,5 mmol) (sloučenina 13) v dioxanu (45 ml) se přidá oxid seleničitý (2,2 g; 20 mmol) a směs se zahřívá v tlakové nádobě 1 hodinu při 180 °C. Po ochlazení se reakční směs zfiltruje, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbylý olej se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu jako elučního prostředku. Produkt je 5-(2,4-difluorfenyl)-6-(4-methansulfonylphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-karbaldehyd (0,85 g).

b) K roztoku sloučeniny připravené ve výše uvedeném stupni (0,8 g; 2,1 mmol) v kyselině mravenčí (6 ml) se přidá hydrochlorid hydroxylaminu (0,17 g; 2,7 mmol) a směs se zahřívá 2 hodiny při 100 °C. Po ochlazení se reakční směs vlije do ledové tříště, přidá se 2M hydroxid sodný v množství potřebném pro dosažení hodnoty pH=7 a provede se extrakce ethylacetátem (2x 50 ml). Organický roztok se vysuší (Na_2SO_4), rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v anhydridu kyseliny octové (15 ml) a zahřívá se 3 hodiny při 150 °C. Pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, zbytek se zpracuje s dichlormethanem (50 ml) a vzniklý roztok se promyje 2M hydroxidem sodným (2x 25 ml). Organický roztok se pak vysuší (Na_2SO_4),

rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím hexanu–ethylacetátu 1:1 jako elučního prostředku. Produkt je 5–(2,4–difluorfenyl)–6–(4–methansulfonylphenyl)–4–oxo–4H–pyran–2–karbonitril (0,2 g), t.t. 113 °C (sloučenina 59 v tabulce 4).

5

Příklad 7

a) K roztoku 3–(4–chlorfenyl)–2–(4–methansulfonylphenyl)–6–methylpyran–4–onu (4,0 g, 10,6 mmol) v dioxanu se přidá oxid seleničitý (5,9 g, 53 mmol) a reakční směs se zahřívá v dobře uzavřené zkumavce 30 minut při 180 °C. Po ochlazení se surová směs zfiltruje přes Celit a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získaný olej se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu–hexanu (2:1) jako elučního prostředku. Získá se tak 5–(4–chlorfenyl)–6–(4–methansulfonylphenyl)–4–oxo–4H–pyran–2–karbaldehyd (1,80 g).

15

b) K roztoku 5–(4–chlorfenyl)–6–(4–methansulfonylphenyl)–4–oxo–4H–pyran–2–karbaldehydu (1,8 g, 4,6 mmol) v methanolu (30 ml) se pomalu přidá při 0 °C tetrahydroboritan sodný (0,26 g, 6,9 mmol). Získaná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zahustí a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší se (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získaný zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu–hexanu (1:1) jako elučního prostředku. Produkt je 3–(4–chlorfenyl)–6–hydroxymethyl–2–(4–methansulfonylphenyl)pyran–4–on (0,9 g), t.t. 120 °C (sloučenina 60 v tabulce 4).

25

Příklad 8

a) K roztoku 3–(4–chlorfenyl)–6–hydroxymethyl–2–(4–methansulfonylphenyl)pyran–4–onu (0,5 g, 1,3 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá methyljodid (0,24 ml, 3,86 mmol) a roztok hydroxidu sodného (0,41 g, 10,3 mmol) a tetrabutylamoniumchloridu (50 ml) ve vodě (0,8 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Organická vrstva se pak zředí dichlormethanem (20 ml), promyje se vodou a vysuší se (Na_2SO_4). Potom se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Získaná pevná hmota se pak přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu jako elučního prostředku. Produkt je 3–(4–chlorfenyl)–2–(4–methansulfonylphenyl)–6–methoxymethylpyran–4–on (0,15 g), t.t. 162 °C (sloučenina 63 v tabulce 4).

35

Příklad 9

a) K roztoku dusičnanu stříbrného (0,88 g, 5,1 mmol) ve vodě (4 ml) se přidá roztok hydroxidu sodného (0,42 g, 6,2 mmol) ve vodě (4 ml). Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 5–(4–chlorfenyl)–6–(4–methansulfonylphenyl)–4–oxo–4H–pyran–2–karbaldehydu v tetrahydrofuranu (10 ml). Reakční směs se pak míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se zfiltruje přes Celit. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Organická vrstva se promyje vodou a vysuší se (Na_2SO_4). Rozpouštědlo se pak odstraní za sníženého tlaku. Získaný pevný zbytek se pak přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu/dichlormethanu/kyseliny octové (78:10:1) jako elučního prostředku. Produkt je 5–(4–chlorfenyl)–6–(4–methansulfonylphenyl)–4–oxo–4H–pyran–2–karboxylová kyselina, t.t. 236 °C (sloučenina 65 v tabulce 4).

50

Příklad 10

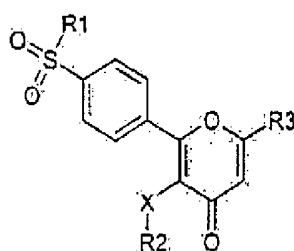
a) K roztoku 5–(4–chlorfenyl)–6–(4–methansulfonylphenyl)–4–oxo–4H–pyran–2–karbaldehydu (0,74 g, 1,9 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se pomalu při 0 °C přidá diethylaminosulfid DAST

55

(0,61 g, 3,8 mmol). Reakční směs se pak míchá při výše uvedené teplotě 1 hodinu a 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs zředí dichlormethanem (10 ml). Organická fáze se promyje vodou, vysuší se (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získaný zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu/hexanu (1:1) jako elučního prostředku. Získá se 3-(4-chlorfenyl)-6-difluormethyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)pyran-4-on (0,1 g), o t.t. 168 až 170 °C (sloučenina 67 v tabulce 4).

Deriváty 2-fénylpyran-4-onu obecného vzorce I uvedené níže v tabulce 4 se připraví způsobem popsaným ve výše uvedených příkladech, ale s použitím příslušných vhodných výchozích složek.

Tabulka 4



Sloučenina	R1	X	R2	R3	Způsob příklad	Teplota tání (°C)
1	CH ₃	jednoduchá vazba	C ₆ H ₅	CH ₃	1	165
2	CH ₃	"	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	1	237
3	CH ₃	"	3-FC ₆ H ₄	CH ₃	1	182
4	CH ₃	"	2-FC ₆ H ₄	CH ₃	1	136-137
5	CH ₃	"	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	1	182
6	CH ₃	"	3-ClC ₆ H ₄	CH ₃	1	131
7	CH ₃	"	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	1	148
8	CH ₃	"	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	1	198
9	CH ₃	"	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	1	178
10	CH ₃	"	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	1	205
11	CH ₃	"	3-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	1	126
12	CH ₃	"	2-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	1	91-93
13	CH ₃	"	4-CF ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	1	172
14	CH ₃	"	2,3-diFC ₆ H ₃	CH ₃	1	187
15	CH ₃	"	2,4-diFC ₆ H ₃	CH ₃	1	208
16	CH ₃	"	3,4-diFC ₆ H ₃	CH ₃	1	207
17	CH ₃	"	3,5-diFC ₆ H ₃	CH ₃	1	210
18	CH ₃	"	2,5-diFC ₆ H ₃	CH ₃	1	183
19	CH ₃	"	2,6-diFC ₆ H ₃	CH ₃	1	206

Sloučenina	R1	X	R2	R3	Způsob příklad	Teplota tání (°C)
20	CH ₃	"	2,3-diClC ₆ H ₃	CH ₃	1	200
21	CH ₃	"	2,4-diClC ₆ H ₃	CH ₃	1	203
22	CH ₃	"	3,4-diClC ₆ H ₃	CH ₃	1	156
23	CH ₃	jednoduchá vazba	2,5-diClC ₆ H ₃	CH ₃	1	230
24	CH ₃	"	2,6-diClC ₆ H ₃	CH ₃	1	186
25	CH ₃	"	6-F, 2-ClC ₆ H ₃	CH ₃	1	177
26	CH ₃	"	2-F, 4-ClC ₆ H ₃	CH ₃	1	171
27	CH ₃	"	4-F, 2-ClC ₆ H ₃	CH ₃	1	113
28	CH ₃	"	4-Cl, 3- CH ₃ C ₆ H ₃	CH ₃	1	98-99
29	CH ₃	"	3-Cl, 4- CH ₃ C ₆ H ₃	CH ₃	1	176
30	CH ₃	"	3-F, 4- CH ₃ OC ₆ H ₃	CH ₃	1	137
31	CH ₃	"	3-Cl, 4- CH ₃ OC ₆ H ₃	CH ₃	1	116
32	CH ₃	"	1-C ₃ H ₇	CH ₃	1	108
33	CH ₃	"	C ₆ H ₁₁ (cyklohexyl)	CH ₃	1	98-99
34	CH ₃	"	2-naftyl	CH ₃	1	122-123
35	CH ₃	"	2-indanyl	CH ₃	1	169
36	CH ₃	"	2-tetra- hydronaftyl	CH ₃	1	103
37	CH ₃	CH ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	1	137
38	CH ₃	O	C ₆ H ₅	CH ₃	2	169
39	CH ₃	O	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	2	189
40	CH ₃	O	2-FC ₆ H ₄	CH ₃	2	178

Sloučenina	R1	X	R2	R3	Způsob příklad	Teplota tání (°C)
41	CH ₃	O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	2	196
42	CH ₃	O	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	2	198
43	CH ₃	O	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	2	188
44	CH ₃	O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	2	183
45	CH ₃	O	2,4-diFC ₆ H ₃	CH ₃	2	191
46	CH ₃	O	3,4-diFC ₆ H ₃	CH ₃	2	194
47	CH ₃	O	2,5-diFC ₆ H ₃	CH ₃	2	189
48	CH ₃	O	2,6-diFC ₆ H ₃	CH ₃	2	169
49	CH ₃	O	3,4-diClC ₆ H ₃	CH ₃	2	177
50	CH ₃	O	2,6-diClC ₆ H ₃	CH ₃	2	170
51	CH ₃	O	4-Cl,3- CH ₃ C ₆ H ₃	CH ₃	2	183
52	CH ₃	O	2,3,6- triClC ₆ H ₂	CH ₃	2	216
53	CH ₃	O	2,4,6- triClC ₆ H ₂	CH ₃	2	171
54	NH ₂	jednoduchá vazba	C ₆ H ₅	CH ₃	3	218
55	NH ₂	"	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	3	247
56	NH ₂	"	3,4-diClC ₆ H ₃	CH ₃	4	128
57	NH ₂	O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	5	221
58	CH ₃	jednoduchá vazba	4-ClC ₆ H ₄	CN	6	189
59	CH ₃	"	2,4-diFC ₆ H ₃	CN	6	113
60	CH ₃	"	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ OH	7	120
61	CH ₃	"	4-BrC ₆ H ₄	CH ₂ OH	7	128-129
62	CH ₃	"	2,4-diFC ₆ H ₃	CH ₂ OH	7	173-175

Sloučenina	R1	X	R2	R3	Způsob příklad	Teplota tání (°C)
63	CH ₃	"	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ O- CH ₃	8	162
64	CH ₃	"	2,4-diFC ₆ H ₃	CH ₂ O- CH ₃	8	184
65	CH ₃	"	4-ClC ₆ H ₄	COOH	9	236
66	CH ₃	"	2,4-diFC ₆ H ₃	COOH	9	241
67	CH ₃	"	4-ClC ₆ H ₄	CF ₂ H	10	168-170

Příklady 11 a 12 jsou příklady farmaceutických kompozic podle vynálezu a způsobů jejich přípravy.

5

Příklad 11

Tobolky s obsahem 100 mg 3-(4-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-onu (účinná složka) v jedné tobolce se připraví s následujícím složením uvedeným pro 25 000 tobolek:

10

účinná složka	2,5 kg
laktosa-monohydrát	5 kg
koloidní oxid křemičitý	0,05 kg
15 kukuřičný škrob	0,5 kg
stearan hořečnatý	0,1 kg

Postup:

20 Výše uvedené složky se prosítují sítem 0,250 mm a vnesou se do vhodného mísícího zařízení a pak se směs rozplní do 25 000 želatinových tobolek.

Příklad 12

25

Tablety s obsahem 50 mg 3-(2,4-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylfenyl)-6-methylpyran-4-onu (účinná složka) v jedné tabletě se připraví s následujícím složením uvedeným pro 100 000 tablet:

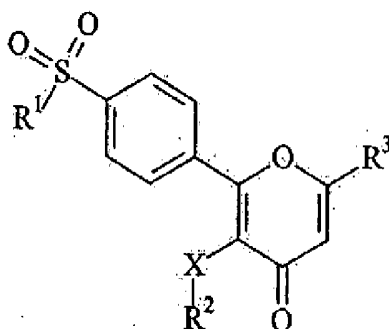
30 účinná složka	5 kg
laktosa sušená rozprašováním	19,9 kg
mikrokrystalická celulóza	3,9 kg
stearylumarát sodný	0,2 kg
koloidní oxid křemičitý	0,2 kg
35 karboxymethylškrob	0,8 kg

Postup:

Všechny výše uvedené složky se ve formě prášků prosítují sítem se světlostí oka 0,6 mm, mísí se 20 minut ve vhodném míšicím zařízení a pak se slisují na tablety o hmotnosti 300 mg s použitím matrice a raznice k přípravě tablet průměru 9 mm s fasetou.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát 2-fenylpyran-4-onu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo skupinu $-NR^4R^5$, ve které R^4 a R^5 každý nezávisle znamená atom vodíku nebo C_1-C_6 alkylovou skupinu;

R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 cykloalkyl, pyridyl, thienyl, naftyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl, nebo fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkyl, trifluormethyl, hydroxy-, C_1-C_6 alkoxy-, methylthio-, amino-, mono- nebo di(C_1-C_6 alkyl)amino, hydroxy-(C_1-C_6 alkyl) nebo hydroxykarbonyl;

R^3 znamená skupinu ze souboru zahrnujícího methyl, hydroxymethyl, (C_1-C_6 alkoxy)methyl, C_3-C_7 cykloalkoxymethyl, benzyloxymethyl, hydroxykarbonyl, kyano, trifluormethyl nebo difluormethyl nebo skupinu CH_2-R^6 , kde R^6 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu; a

X znamená jednoduchou vazbu, atom kyslíku, atom síry nebo methylenovou skupinu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I ve kterém R^1 znamená nesubstituovanou C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo NH_2 , R^2 znamená skupinu ze souboru zahrnujícího rozvětvenou C_1-C_6 alkylovou skupinu, C_3-C_7 cykloalkyl, naftyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl, nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více atomy halogenu, C_1-C_6 alkylovými skupinami a/nebo C_1-C_6 alkoxy skupinami, R^3 znamená skupinu ze souboru zahrnujícího nesubstituovaný C_1-C_6 alkyl, kyano, hydroxymethyl, methoxymethyl, difluormethyl nebo hydroxykarbonyl, a X znamená jednoduchou vazbu, atom kyslíku nebo methylenovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená methylovou skupinu, R^2 znamená nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituova-

nou 1, 2 nebo 3 substituenty, které znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze souboru zahrnujícího atom halogenu, methoxy a methyl a R^3 znamená methylovou skupinu, methoxymethylovou skupinu nebo difluormethylovou skupinu.

5 4. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená fenylovou skupinu substituovanou 1, 2 nebo 3 substituenty, které znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze souboru zahrnujícího atom halogenu, methoxy a methyl, kde jeden ze substituentů je v poloze 4.

10 5. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu, z nichž alespoň jeden je v poloze 4 nebo v poloze 2.

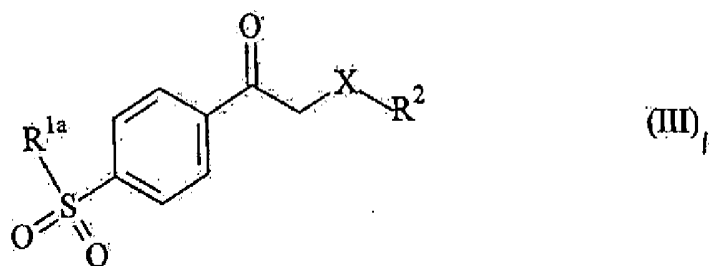
15 6. Sloučenina podle jakéhokoli z předcházejících nároků, kterou je:

3-(4-Fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2-fluorfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-bromfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 20 3-(2,4-difluorfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(3-chlor-3-methylfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methyl-3-fenoxypyran-4-on,
 3-(4-fluorfenoxy)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 25 3-(2-fluorfenoxy)-2-(methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenoxy)-2-(methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2-chlorfenoxy)-2-(methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-bromfenoxy)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methyl-3-(4-methylfenoxy)pyran-4-on,
 30 3-(2,4-difluorfenoxy)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(2,5-difluorfenoxy)-2-(methansulfonylphenyl)-6-methylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenyl)-2-(4-methansulfonylphenyl)-6-methoxymethylpyran-4-on,
 3-(4-chlorfenyl)-6-difluormethyl-2-(4-methansulfonylphenyl)pyran-4-on,

35 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že zahrnuje

40 a) v případě, kdy R^1 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo skupinu $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu, R^3 znamená methylovou skupinu a R^2 a X mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, reakci karbonylového derivátu obecného vzorce III:



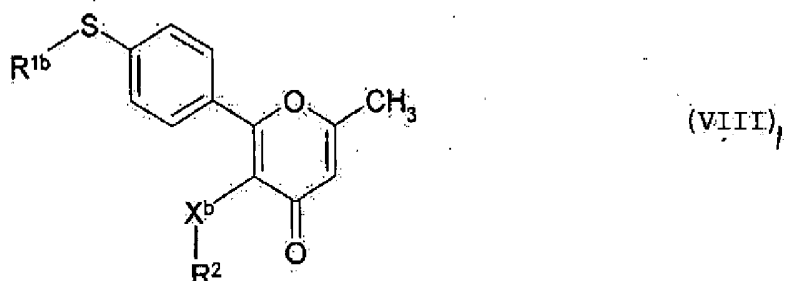
kde R^{1a} znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo skupinu $-NR^{4a}R^{5a}$, kde R^{4a} a R^{5a} každý nezávisle znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu a R^2 a X mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5,

5 s přebytkem bezvodé kyseliny octové a kyseliny polyfosforečné při teplotě od 100 do 150 °C;

b) v případě, kdy R^1 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu, R^3 znamená methylovou skupinu, X má význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 s tou výhradou, že neznámá atom síry a R^2 má význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5,

10

reakci merkaptoderivátu obecného vzorce VIII:



kde R^{1b} znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu, X^b má význam uvedený pro X v kterémkoli z nároků 1 až 5 s tou výhradou, že neznámá atom síry, a R^2 má význam uvedený v kterémkoli z nároků 1 až 5,

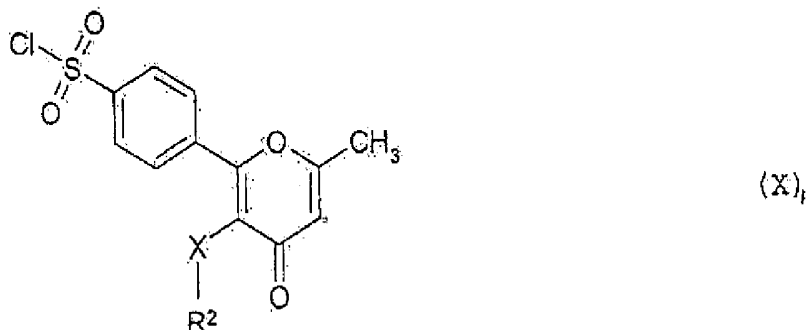
15

s oxidačním prostředkem;

c) v případě, kdy R^1 znamená skupinu $-NR^4R^5$, R^3 znamená methylovou skupinu, a R^2 , R^4 , R^5 a X mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5,

20

reakci chlórsulfonylového derivátu obecného vzorce X:



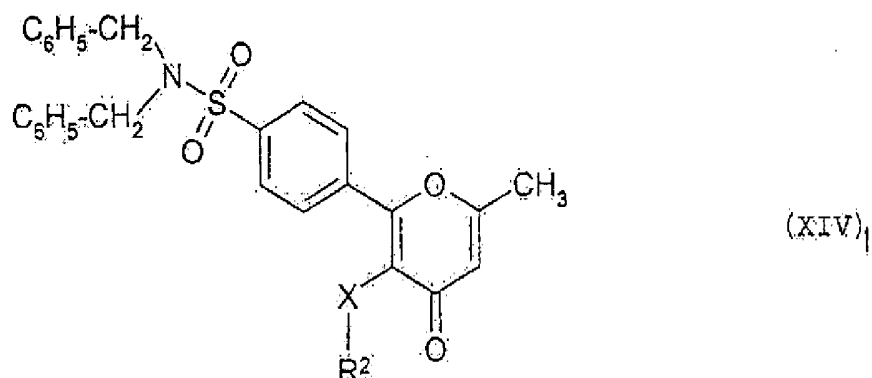
kde R^2 a X mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, s aminem obecného vzorce XI:

25



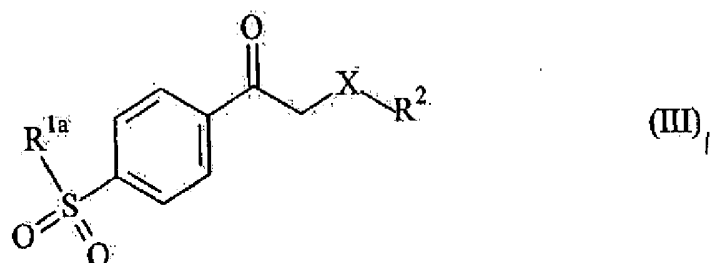
kde R^4 a R^5 mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5; nebo

d) v případě, kdy R^1 znamená skupinu $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 znamenají vodík, R^3 znamená methylovou skupinu a R^2 a X mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, debenzylaci odpovídajícího N,N-dibenzylderivátu obecného vzorce XIV:



5 kde R^2 a X mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5.

8. Použití sloučeniny obecného vzorce III:

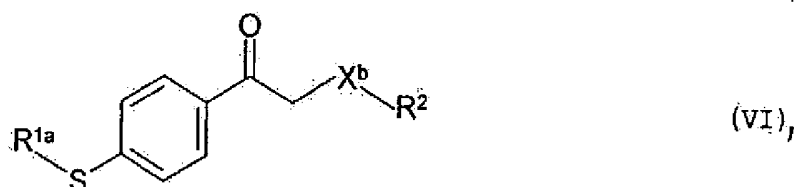


10 kde R^{1a} znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo skupinu $-NR^{4a}R^{5a}$, kde R^{4a} a R^{5a} každý nezávisle znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu a R^2 a X mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5,

pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I definované v kterémkoli z nároků 1 až 6.

15 9. Použití podle nároku 8, sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R^{1a} znamená methylovou skupinu, X znamená atom kyslíku a R^2 znamená skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího fenyl, 4-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 2-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-methylfenyl, 2,4-difluorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 2,6-dichlorfenyl, 4-chlor-3-methylfenyl, 2,3,6-trichlorfenyl a 2,4,6-trichlorfenyl.

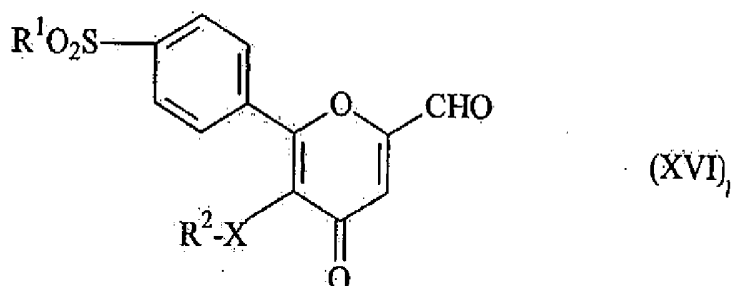
20 10. Použití sloučeniny obecného vzorce VI:



25 kde R^{1a} znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo skupinu $-NR^{4a}R^{5a}$, kde R^{4a} a R^{5a} každý nezávisle znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu, X^b má význam uvedený pro X podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 s tou výhradou, že neznámá atom síry a R^2 má význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I definované v kterémkoli z nároků 1 až 6.

11. Použití podle nároku 10, sloučeniny obecného vzorce VI, kde R^{1a} znamená methylovou skupinu, X znamená atom kyslíku a R^2 znamená skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího fenyl, 4-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 2-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-methylfenyl, 2,4-difluorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 2,6-dichlorfenyl, 4-chlor-3-methylfenyl, 2,3,6-trichlorfenyl a 2,4,6-trichlorfenyl.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce XVI:



- 10 kde R^1 a R^2 mají význam podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, ve kterém R^3 má jiný význam než methylovou skupinu.

- 15 13. Farmaceutická kompozice, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

- 20 14. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 nebo kompozice podle nároku 13 pro použití pro léčbu organismu člověka nebo zvířete.

- 25 15. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 nebo kompozice podle nároku 13 pro výrobu léčiva pro léčbu bolesti, horečky nebo zánětu, k inhibici kontrakce hladkého svalstva indukované prostanoidy nebo pro prevenci kolorektálních zhoubných nádorových onemocnění nebo neurodegenerativních chorob.

30

 Konec dokumentu
