

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLového  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-446**  
(22) Přihlášeno: **10.08.1998**  
(30) Právo přednosti: **22.08.1997 US 1997/917023**  
**05.08.1998 US 1998/129570**  
(40) Zveřejněno: **17.05.2000**  
**(Věstník č. 5/2000)**  
(47) Uděleno: **15.07.2009**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **26.08.2009**  
**(Věstník č. 34/2009)**  
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/016479**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/010331**

(11) Číslo dokumentu:

**300 847**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:  
**C07D 237/14** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 237/18** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**A61K 31/50** (2006.01)  
**C07F 11/00** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:  
EP 0714895; EP 0711759; WO 88/09675.

(73) Majitel patentu:  
ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US

(72) Původce:  
Black Lawrence A., Liberville, IL, US  
Basha Anwer, Lake Forest, IL, US  
Kolasa Teodozj, Lake Villa, IL, US  
Kort Michael E., Lake Bluff, IL, US  
Liu Huaqing, Wheeling, IL, US  
McCarty Catherine M., Brookline, MA, US  
Patel Meena V., Chicago, IL, US  
Rhode Jeffrey J., Evanston, IL, US

(74) Zástupce:  
JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7,  
17000

(54) Název vynálezu:  
**Arylpyridazinony jako inhibitory biosyntézy  
prostaglandin endoperoxid H synthasy, jejich  
použití a farmaceutická kompozice s jejich  
obsahem**

(57) Anotace:  
Řešení se týká sloučenin pyridazinonu, které jsou inhibitory  
cyklooxygenasy (COX), tzn., že jsou selektivními inhibitory  
cyklooxygenasy-2 (Cox-2), Cox-2 je indukovatelná izoforma  
spojená se zánětem jako opozitum vůči konstitutivní izoformě,  
cyklooxygenasy-1 (Cox-1), která je důležitý stav udržující  
enzym v mnoha tkáních včetně gastrointestinálního traktu (GI)  
a ledvinách. Selektivita těchto sloučenin pro Cox-2  
minimalizuje nechtěné GI a renální vedlejší účinky, které jsou  
u běžně prodáváných nesteroidních, protizánětlivých léčiv  
(NSAID).

**CZ 300847 B6**

## Arylpyridazinony jako inhibitory biosyntézy prostaglandin endoperoxid H synthasy, jejich použití a farmaceutická kompozice s jejich obsahem

### 5    Oblast techniky

Předložený vynález zahrnuje nové sloučeniny pyridazinonu, které jsou užitečné při ošetření onemocnění způsobené cyklooxygenasou-2. Podrobněji se tento vynález týká způsobu inhibice biosyntézy prostaglandinů, zvláště pak indukovanou proteinem prostaglandin endoperoxid H synthasy (PGHS-2, cyklooxygenasa-2, COX-2).

### Dosavadní stav techniky

15    Prostaglandiny jsou silně účinné látky, které vyvolávají nejrůznější biologické efekty, často od nanomolárních do pikomolárních koncentrací. Objevení dvou forem prostaglandin endoperoxid H synthasy, izoenzymů PGHS-1 a PGHS-2, které katalyzují oxidaci arachidonové kyseliny, což vede k biosyntéze prostaglandinů, má za výsledek obnovení výzkumu k vyjasnění úlohy těchto dvou izozymů ve fyziologii a patofyziologii. Ukázalo se, že tyto izozymy mají rozdílné genové regulace a reprezentují odlišné cesty biosyntézy prostaglandinů. Cesta biosyntézy PGHS-1 se konstitutivně vyskytuje ve většině typů buněk. To odpovídá produkování prostaglandinů, které regulují akutní případy při vaskulární homeostázi a má také úlohu při uchování žaludečních a renálních funkcí v normálním stavu. Cesta biosyntézy PGHS-2 se týká indukce mechanismů, které byly spojeny s inflamací, mitogenezí a fenomény ovulace.

25    Inhibitory prostaglandinů poskytují terapie pro bolesti, horečky a inflamace a slouží také jako užitečné terapie, např. při ošetření revmatické artritidy a osteoartritidy. Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID), taková jako ibuprofen, naproxen a fenamaty inhibují oba dva izozymy. Inhibice konstitutivního enzymu PGHS-1 má za výsledek vedlejší účinky v gastrointestinální oblasti včetně vředů, krvácení a výskytu renálních problémů s chronickou terapií. Inhibitory indukovaného izozymu PGHS-2 mohou mít protizánětlivou aktivitu bez vedlejších účinků inhibitorů PGHS-1.

35    Problém vedlejších účinků spojených s aplikací NSAID nebyl v minulosti nikdy dořešen. Tablety s enterickými povlaky a společné aplikování s misoprostolem, derivátem prostaglandinu, byly zkoušeny při pokusech k minimalizování toxického účinku v žaludku. Je jasné, že objevení sloučenin, které jsou selektivními inhibitory indukovaného izozymu PGHS-2, bude velmi výhodné.

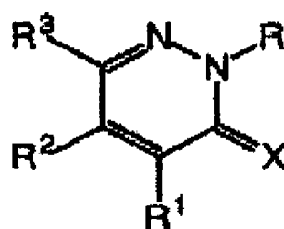
40    Předložený vynález uvádí nové sloučeniny, které jsou selektivními inhibitory PGHS-2.

Všechny patenty, patentové přihlášky a citované odkazy na literaturu ve specifikacích jsou zde uvedeny ve své celistvosti jako odkaz. V případech, kdy se vyskytnou rozporuplnosti, bude předložený materiál včetně definicí směrodatný.

### 45    Podstata vynálezu

Předložený vynález uvádí sloučeniny pyridazinonu, které jsou inhibitory cyklooxygenasy (COX) a jsou také selektivními inhibitory cyklooxygenasy-2 (COX-2). COX-2 je indukovatelná izoforma spojená s inflamací jako opozice proti konstitutivní izoformě cyklooxygenasy-1 (COX-1), která je důležitý „udržující“ enzym v mnoha tkáních, včetně gastrointestinálního traktu (GI) a ledvin.

Sloučeniny předloženého vynálezu mají obecný vzorec I:



(I),

kde

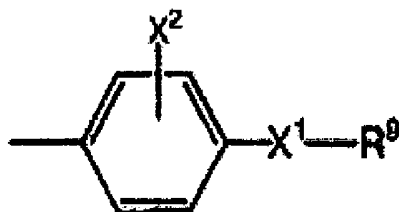
substituent X je O,

substituent R je aromatický kruh mající 6 atomů uhlíku, který je nesubstituován nebo substituován jedním nebo dvěma atomy fluoru,

substituent R<sup>1</sup> je hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkoxy skupina,

substituent R<sup>3</sup> je vodík, a

substituent R<sup>2</sup> je



kde substituent X<sup>1</sup> je -SO<sub>2</sub>-,

substituent R<sup>9</sup> je vybrán ze skupiny sestávající z C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkylu a amino skupiny;

substituent X<sup>2</sup> je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku a halogenu;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její ester C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alifatické karboxylové kyseliny.

Podle výhodného provedení mají sloučeniny podle vynálezu obecný vzorec (I), kde

substituent X<sup>1</sup> je -SO<sub>2</sub>-,

substituent R<sup>9</sup> je vybrán ze skupiny sestávající z methylu a amino skupiny;

substituent X<sup>2</sup> je vodík;

substituent X je O;

substituent R je vybrán ze skupiny sestávající z 3,4-difluorfenylu a 4-fluorfenylu;

substituent R<sup>1</sup> je vybrán ze skupiny sestávající z

2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy skupiny, 3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy skupiny a 3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy skupiny a

substituent R<sup>3</sup> je vodík;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její ester C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alifatické karboxylové kyseliny.

#### Definice termínů

Následující termíny, používané v těchto specifikacích a přiložených patentových nárocích, jsou definovány takto:

Termín „chránič skupiny“ zahrnuje „chránič skupiny pro karboxy skupinu“ a „N-chránič skupiny“. Termín „chránič skupina pro pozici karboxy skupiny“, jak je používán zde, se vztahuje na esterovou skupinu, která chrání karboxylovou kyselinu, používanou k blokování či chránění karboxylové skupiny, zatímco samotná reakce se týká pouze ostatních funkčních skupin sloučeniny. Chránič skupiny na pozici karboxy skupiny jsou uveřejněny v Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, 152–186 (1981), zde uvedeno jako odkaz. Navíc chránič skupina na pozici karboxy skupiny může být používána jako prekurzor léku, čím chránič skupina na pozici karboxy skupiny může být snadno štěpena *in vivo*, například enzymatickou hydrolýzou, k uvolnění biologicky aktivní mateřské látky. T. Higuchi a V. Stella poskytují úplný pohled na problematiku prekurzorů léčiv v knize „Pro-drugs as Novel Delivery Systeme“, Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975), zde uvedeno jako odkaz. Takovéto chránič skupiny na pozici karboxy skupiny jsou velmi dobře známy odborné veřejnosti, jelikož byly hojně používány při chránění karboxylových skupin v oblastech penicilinu a cefalosporinu jak je uvedeno v patentové přihlášce US 3 840 556 a 3 719 667, zde je uvedeno jako odkaz. Příklady esterů prospěšných jako prekurzory léků pro sloučeniny obsahující karboxylové skupiny mohou být nalezeny na stranách 14–21 knihy „Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application“, vydané u E.B. Roche, Pergamon Press, New York (1987), zde je uvedeno jako odkaz. Reprezentativní chránič skupiny na pozici karboxy skupiny jsou C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>alkyl (např. methyl, ethyl nebo terciární butyl apod.); halogenalkyl; alkenyl; cykloalkylalkyl a jejich substituované deriváty, takové jako cyklohexyl, cyklopentyl apod.; cykloalkyl a jejich substituované deriváty, takové jako cyklohexylmethyl, cyklopentylmethyl apod.; arylalkyl např. fenethyl nebo benzyl a jejich substituované deriváty, takové jako alkoxybenzyl nebo nitrobenzyl apod.; arylalkenyl např. fenylethenyl apod.; aryl a jejich substituované deriváty např. 5-indanyl apod.; dialkylaminoalkyl (např. dimethylaminoethyl apod.); alkanoyloxyalkylové skupiny, takové jako acetoxymethyl, butyryloxymethyl, valeryloxymethyl, isobutyryloxymethyl, isovaleryloxymethyl, 1-(propionyloxy)–1-ethyl, 1-(pivaloyloxy)–1-ethyl, 1-methyl–1-(propionyloxy)–1-ethyl, pivaloyloxymethyl, propionyloxymethyl apod.; cykloalkanoyloxyalkylové skupiny, takové jako cyklopropylkarbonyloxymethyl, cyklobutylkarbonyloxymethyl, cyklopentylkarbonyloxymethyl, cyklohexylkarbonyloxymethyl apod.; aroyloxyalkyl, takový jako benzyloxymethyl, benzyloxyethyl apod.; arylalkylkarbonyloxyalkyl, takový jako benzylylkarbonyloxymethyl, 2-benzylylkarbonyloxyethyl apod.; alkoxykarbonylalkyl takový jako methoxykarbonylmethyl, cyklohexyloxykarbonylmethyl, 1-methoxykarbonyl–1-ethyl, apod.; alkoxykarbonyloxyalkyl takový jako methoxykarbonyloxymethyl, t-butyloxykarbonyloxymethyl, 1-ethoxykarbonyloxy–1-ethyl, 1-cyklohexyloxykarbonyloxy–1-ethyl apod.; alkoxykarbonylaminoalkyl, takový jako t-butyloxykarbonylaminomethyl apod.; alkylaminokarbonylaminoalkyl, takový jako methylaminokarbonylaminomethyl apod.; alkanoylaminoalkyl, takový jako acetylaminomethyl apod.; heterocyklickýkarbonyloxyalkyl, takový jako 4-methylpiperazinykarbonyloxymethyl apod.; dialkylaminokarbonylalkyl, takový jako dimethylaminokarbonylmethyl, diethylaminokarbonylmethyl apod.; (5-(nižší alkyl)–2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkyl, takový jako (5-t-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl apod.; a (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkyl, takové jako (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl apod.

Termín „N-chránič skupina“ nebo „N-chráněná“, jak je používán zde, se vztahuje na ty skupiny, které mají chránit N-konec aminokyseliny nebo peptidu nebo chránit amino skupinu proti nežádoucím reakcím během postupů při syntéze. Běžně používané N-chránič skupiny jsou uveřejněny v knize Greene „Protective Groups In Organic Synthesis“, (John Wiley & Sons, New York (1981)), zde je uvedeno jako odkaz. N-chránič skupiny zahrnují acylové skupiny takové jako formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, t-butyloxyacetyl, 2-chloracetyl, 2-bromacetyl, trifluoracetyl, trichloracetyl, ftalyl, o-nitrofenyloxyacetyl, α-chlorbutyryl, benzoyl, 4-chlorbenzoyl, 4-brombenzoyl, 4-nitrobenzoyl, apod.; sulfonylové skupiny, takové jako benzen-sulfonyl, p-toluensulfonyl apod.; skupiny formující karbamát, takové jako benzyloxykarbonyl, p-chlorbenzyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, 2-nitrobenzyloxykarbonyl, p-brombenzyloxykarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 3,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 2-nitro-4,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 3,4,5-trimethoxybenzyloxykarbonyl, 1-(p-bifenyl-

- yl)-1-methylethoxykarbonyl,  $\alpha,\alpha$ -dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, benzhydryloxykarbonyl, t-butyloxykarbonyl, diisopropylmethoxykarbonyl, isopropyloxykarbonyl, ethoxykarbonyl, methoxykarbonyl, allyloxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, fenoxycarbonyl, 4-nitrofenoxycarbonyl, fluorenyl-9-methoxykarbonyl, cyklopentyloxykarbonyl, adamantyloxykarbonyl, cyklohexyloxykarbonyl, fenylthiokarbonyl apod.; alkylové skupiny, takové jako benzyl, trifenylmethyl, benzyloxymethyl apod.; a silylové skupiny, takové jako trimethylsilyl apod.. Výhodné N-chránící skupiny jsou formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, t-butylnacetyl, fenylsulfonyl, benzyl, t-butyloxykarbonyl (t-Boc) a benzyloxykarbonyl (Cbz).
- 10 Termín „alkanoyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes karbonylovou ( $-C(O)-$ ) skupinu. Příklady alkanoylu zahrnují acetyl, propionyl apod.
- 15 Termín „alkanoylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkanoylovou skupinu připojenou na amino skupinu. Příklady alkanoylamino skupiny zahrnují acetamido, propionylamido apod.
- 20 Termín „alkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na rozvětvený nebo nerozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů obsahujících 2–15 atomů uhlíku a také alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku. Alkenylové skupiny zahrnují např. vinyl(ethenyl), allyl(propenyl), butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl apod.
- 25 Termín „alkenylen“ označuje divalentní skupinu získanou z rozvětveného nebo nerozvětveného řetězce uhlovodíkových radikálů obsahujících 2–15 atomů uhlíku a také obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku. Příklady alkenylenu zahrnují  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$ ,  $-CH_2CH=CHCH_2-$ , apod.
- 30 Termín „alkenyloxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkenylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes kyslíkovou ( $-O-$ ) vazbu. Příklady alkenyloxy skupiny zahrnují isopropenoxy, butenyloxy, apod.
- 35 Termín „alkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{41}-O-$ , přičemž substituční  $R_{41}$  je výše definovaná nižší alkylová skupina. Příklady alkoxy skupiny zahrnují, ale nejsou limitovány, ethoxy skupinu, isobutyloxy skupinu, isopentyloxy skupinu, tert-butoxy skupinu, apod.
- 40 Termín „alkoxyalkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxy skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovanou alkylamino skupinu. Příklady alkoxyalkylamino skupiny zahrnují, ale nejsou limitovány, ethoxymethylamino skupinu, isobutyloxyethylamino skupinu, apod.
- 45 Termín „alkoxyalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{80}O-R_{81}O-$ , přičemž substituent  $R_{80}$  je výše definovaný nižší alkyl a substituent  $R_{81}$  je alkylen. Reprezentativní příklady alkoxyalkoxy skupin zahrnují methoxymethoxy, ethoxymethoxy, t-butoxymethoxy, apod.
- 50 Termín „alkoxykarbonyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes karbonylovou skupinu. Příklady alkoxykarbonylových skupin zahrnují methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, apod.
- 55 Termín „alkoxykarbonylalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxykarbonylovou skupinu připojenou na alkenylový radikál. Příklady alkoxykarbonylalkenylu zahrnují methoxykarbonylethenylen, ethoxykarbonylpropenylen, apod.
- Termín „alkoxyalkoxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxyalkoxy skupinu připojenou na alkylový radikál. Příklady alkoxyalkoxyalkylu zahrnují methoxyethoxyethyl, methoxymethoxymethyl, apod.

- Termín „alkoxyalkoxyalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxyalkoxy skupinu připojenou na alkenylový radikál. Příklady alkoxyalkoxyalkenylu zahrnují methoxyethoxyethenyl, methoxymethoxymethenyl, apod.
- 5 Termín „alkoxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxy skupinu připojenou na výše definovaný alkylový radikál. Příklady alkoxyalkylových skupin zahrnují, ale nejsou limitovány, methoxymethyl, methoxyethyl, isopropoxymethyl apod.
- 10 Termín „(alkoxykarbonyl)thioalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxykarbonylovou skupinu připojenou na thioalkoxy radikál. Příklady (alkoxykarbonyl)thioalkoxy skupiny zahrnují methoxykarbonylthiomethoxy, ethoxykarbonylthiomethoxy, apod.
- 15 Termín „alkyl“ a „nižší alkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na rozvětvený nebo nerozvětvený řetězec alkylových radikálů obsahujících 1–15 atomů uhlíku včetně, ale není to limitováno, metylu, ethylu, n-propylu, iso-propylu, n-butylu, iso-butylu, sec-butylu, t-butylu, n-pentylu, 1-methylbutylu, 2,2-dimethylbutylu, 2-methylpentylu, 2,2-dimethylpropylu, n-hexylu, apod.
- 20 Termín „alkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{51}NH$ , přičemž substituent  $R_{51}$  je nižší alkylová skupina např. ethylamino skupina, butylamino skupina, apod.
- Termín „alkylaminoalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na nižší alkylový radikál, ke kterému je připojena alkylamino skupina.
- 25 Termín „alkylaminokarbonyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylamino skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes karbonylovou ( $-C(O)-$ ) vazbu. Příklady alkylaminokarbonylu zahrnují methylaminokarbonyl, ethylaminokarbonyl, isopropylaminokarbonyl, apod.
- 30 Termín „alkylaminokarbonylalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkenyl radikál, ke kterému je připojena alkylaminokarbonylová skupina.
- Termín „alkylkarbonylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{40}-C(O)-R_{41}-$ , přičemž substituent  $R_{40}$  je alkylová skupina a substituent  $R_{41}$  je alkylénová skupina.
- 35 Termín „alkylen“ označuje divalentní skupinu získanou z rozvětveného nebo nerozvětveného řetězce nasyceného uhlovodíku, který má 1–15 atomů uhlíku, odstraněním dvou atomů vodíku např.  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$  apod.
- 40 Termín „alkylsulfonyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes sulfonylovou skupinu ( $-S(O)_2-$ ). Příklady alkylsulfonylu zahrnují methylsulfonyl, ethylsulfonyl, isopropylsulfonyl, apod.
- 45 Termín „alkylsulfonylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes sulfonylalkylovou skupinu ( $-S(O)_2R-$ ). Příklady alkylsulfonylalkylu zahrnují methylsulfonylmethyl, ethylsulfonylmethyl, isopropylsulfonylethyl, apod.
- 50 Termín „alkylsulfonylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes sulfonylaminovou ( $-S(O)_2NH-$ ) skupinu. Příklady alkylsulfonylamino skupiny zahrnují methylsulfonylamino skupinu, ethylsulfonylamino skupinu, isopropylsulfonylamino skupinu, apod.
- 55 Termín „alkylsulfonylarylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes sulfonylalkylovou skupinu ( $-S(O)_2-R_{45}R_{33}$ ),

příčemž substituent  $R_{45}$  je aryl a substituent  $R_{33}$  je alkyl. Příklady alkylsulfonylarylalkylů zahrnují methylsulfonylfenylmethyl, ethylsulfonylfenylmethyl, isopropylsulfonylfenylethyl, apod.

Termín „alkylthio“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{53}S-$ , přičemž substituent  $R_{53}$  je alkyl.

Termín „alkylthioalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylthio skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes alkylenovou skupinu.

Termín „alkylthioalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylthio skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovanou alkoxylovou skupinu.

Termín „alkynyl“, jak je používán zde, se vztahuje na rozvětvený nebo nerozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů obsahující 2–15 atomů uhlíku a také alespoň jednu trojnou vazbu mezi atomy uhlíku. Příklady alkynylů zahrnují  $-C\equiv C-H$ ,  $H-C\equiv C-CH_2-$ ,  $H-C\equiv C-CH(CH_3)-$ , apod.

Termín „amido“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{54}-C(O)-NH-$ , přičemž substituent  $R_{54}$  je alkyl.

Termín „amidoalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{34}-C(O)-NHR_{35}-$ , přičemž substituent  $R_{34}$  je alkyl a substituent  $R_{35}$  alkylen.

Termín „amino“, jak je používán zde, se vztahuje na  $H_2N-$ .

Termín „aminoalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na amino skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes alkoxylovou skupinu.

Termín „aminokarbonyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $H_2N-C(O)-$ .

Termín „aminokarbonylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše uvedenou aminokarbonylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes alkylen.

Termín „aminokarbonylalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkenylový radikál, ke kterému je připojena aminokarbonylová ( $H_2NC(O)-$ ) skupina.

Termín „aminokarbonylalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na  $H_2N-C(O)-$  připojený na výše definovanou alkoxy skupinu. Příklady aminokarbonylalkoxy skupiny zahrnují aminokarbonylmethoxy skupinu, aminokarbonylethoxy skupinu, apod.

Termín „aryloxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{32}-C(O)-O-R_{33}-$ , přičemž substituent  $R_{32}$  je arylová skupina a substituent  $R_{33}$  je alkylenová skupina. Příklady aryloxyalkylů zahrnují benzoyloxymethyl, benzoyloxyethyl, apod.

Termín „aryl“, jak je používán zde, se vztahuje na systém monocyklického nebo bicyklického karbocyklického kruhu majícího jeden nebo dva aromatické kruhy včetně, ale není to limitováno, fenylu, naftylu, tetrahydronaftylu, indanylu, indenylu, apod. Arylové skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z nižšího alkylu, halogenu, halogenalkylu, halogenalkoxy skupiny, hydroxy skupiny, oxo ( $=O$ ), hydroxyalkylu, alkenyloxy skupiny, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxykarbonylu, alkoxykarbonylalkenylu, (alkoxykarbonyl)thioalkoxy skupiny, thioalkoxy skupiny, alkylimino ( $R^*N=$  přičemž  $R^*$  je skupina nižšího alkylu), amino skupiny, alkylamino skupiny, alkylsulfonylu, dialkylamino skupiny, aminokarbonylu, aminokarbonylalkoxy skupiny, alkanoylamino skupiny, arylu, arylalkylu, arylalkoxy skupiny, aryloxy skupiny, merkpto skupiny, kyano skupiny, nitro skupiny, karboxaldehydu, karboxy skupiny, karboxamidu, cykloalkylu, karboxyalkenylu, karboxyalkoxy skupiny, alkylsulfonylamino skupiny, kyanoalkoxy skupiny, heterocyklické alkoxy skupiny,  $-SO_3H$ , hydroxyalkoxy skupiny, fenylu a

02 00007 00

tetrazolylalkoxy skupiny. V případě halogenu, arylu mohou mít 5 halogenových substituentů. Příklady substituovaných arylů zahrnují 3-chlorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-fluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3-chlor-4-fluor-fenyl, 4-methylsulfonylfenyl, pentafluorfenyl, apod.

- 5 Termín „arylalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkenylový radikál, ke kterému je připojena arylová skupina např. fenylethenyl apod.

Termín „arylalkynyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkynylový radikál, ke kterému je připojena arylová skupina např. fenylethynyl apod.

10

Termín „arylalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{42}O-$ , přičemž substituent  $R_{42}$  je arylalkylová skupina např. benzyloxy skupina, apod.

- 15 Termín „arylalkoxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na nižší alkylový radikál, ke kterému je připojena arylalkoxy skupina např. benzyloxymethyl apod.

Termín „arylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na nižší alkylový radikál např. benzyl apod.

- 20 Termín „arylalkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylalkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes amino skupinu.

Termín „arylalkylthio“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylalkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes skupinu thiolu.

25

Termín „arylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{45}NH_2-$ , přičemž substituent  $R_{45}$  je aryl.

Termín „arylkarbonylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{45}C(O)R_{33}-$ , přičemž substituent  $R_{45}$  je aryl a substituent  $R_{33}$  je alkylenová skupina.

30

Termín „arylhalogenalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovaný halogenalkyl. Příklady arylhalogenalkylu zahrnují fenyl-2-fluorpropyl, apod.

- 35 Termín „arylhydroxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovaný hydroxyalkyl. Příklady hydroxyalkylu zahrnují fenyl-2-hydroxypropyl, apod.

- 40 Termín „aryloxy“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{45}O-$ , přičemž substituent  $R_{45}$  je aryl a skupina např. fenoxi skupina, apod.

Termín „aryloxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou aryloxy skupinu připojenou na alkylový radikál. Příklady aryloxyalkylu zahrnují fenoxymethyl, 2-fenoxethyl, apod.

- 45 Termín „aryloxyhalogenalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou aryloxy skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovaný halogenalkyl. Příklady aryloxyhalogenalkylu zahrnují fenyl-2-fluorpropyl, apod..

- 50 Termín „aryloxyhydroxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou aryloxy skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovaný hydroxyalkyl. Příklady aryloxyhydroxyalkylu zahrnují fenyl-2-hydroxypropyl, apod.

Termín „karboxaldehyd“, jak je používán zde, se vztahuje na formaldehydový radikál,  $-C(O)H$ .

Termín „karboxamid“, jak je používán zde, se vztahuje na  $\text{NH}_2\text{—C(O)—}$ .

Termín „karboxy“, jak je používán zde, se vztahuje na radikál karboxylové kyseliny,  $\text{—C(O)OH}$ .

- 5 Termín „karboxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou karboxy skupinu připojenou na výše definovaný alkylový radikál. Příklady karboxyalkylu zahrnují 2-karboxyethyl, 3-karboxy-1-propyl, apod.

- 10 Termín „karboxyalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou karboxy skupinu připojenou na výše definovaný alkenylový radikál. Příklady karboxyalkenylu zahrnují 2-karboxyethenyl, 3-karboxy-1-ethenyl, apod.

- 15 Termín „karboxyalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou karboxy skupinu připojenou na výše definovaný alkoxy radikál. Příklady karboxyalkoxy skupiny zahrnují karboxymethoxy skupinu, karboxyethoxy skupinu, apod.

Termín „kyano“, jak je používán zde, se vztahuje na kyano skupinu ( $\text{—CN}$ ).

- 20 Termín „kyanoalkyl“ jak je používán zde, se vztahuje na výše definovaný alkylový radikál, ke kterému je připojena kyano ( $\text{—CN}$ ) skupina. Příklady kyanoalkylové skupiny zahrnují 3-kyanopropylovou skupinu, 4-kyanobutylovou skupinu apod.

- 25 Termín „kyanoalkoxy“ jak je používán zde, se vztahuje na kyano skupinu ( $\text{—CN}$ ) připojenou na výchozí část molekuly přes alkoxy radikál. Příklady kyanoalkoxy skupiny zahrnují 3-kyanopropoxy skupinu, 4-kyanobutoxy skupinu, apod.

- 30 Termín „cykloalkanoyloxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na nižší alkylový radikál, ke kterému je připojena cykloalkanoyloxy skupina (jmenovitě  $\text{R}_{60}\text{—C(O)—O—}$  přičemž substituent  $\text{R}_{60}$  je cykloalkylová skupina).

- 35 Termín „cykloalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na systém alifatického kruhu mající 3–10 atomů uhlíku a 1–3 kruhy včetně, ale není to limitováno, cyklopropylu, cyklopentylu, cyklohexylu, apod. Cykloalkylové skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z hydroxy skupiny, halogenu, oxo skupiny ( $=\text{O}$ ), alkylimino skupiny ( $\text{R}^*\text{N=}$  přičemž substituent  $\text{R}^*$  je skupina nižšího alkylu), amino skupiny, alkylamino skupiny, dialkylamino skupiny, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxykarbonylu, thioalkoxy skupiny, halogenalkylu, merkaptu skupiny, karboxy skupiny, karboxaldehydu, karboxamidu, cykloalkylu, arylu, arylalkylu,  $\text{—SO}_3\text{H}$ , nitro skupiny, kyano skupiny a nižšího alkylu.

- 40 Termín „cykloalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na systém alifatického kruhu mající 3–10 atomů uhlíku a 1–3 kruhy obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu ve struktuře kruhu. Cykloalkenylové skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z hydroxy skupiny, halogenu, oxo skupiny ( $=\text{O}$ ), alkylimino skupiny ( $\text{R}^*\text{N=}$  přičemž substituent  $\text{R}^*$  je skupina nižšího alkylu), amino skupiny, alkylamino skupiny, dialkylamino skupiny, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxykarbonylu, thioalkoxy skupiny, halogenalkylu, merkaptu skupiny, karboxy skupiny, karboxaldehydu, karboxamidu, cykloalkylu, arylu, arylalkylu,  $\text{—SO}_3\text{H}$ , nitro skupiny kyano skupiny a nižšího alkylu.

- 50 Termín „cykloalkylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkylovou skupinu připojenou na radikál nižšího alkylu včetně na, ale není to limitováno, cyklohexylmethyl.

- 55 Termín „cykloalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkylovou skupinu připojenou na výše definovanou alkoxylovou skupinu včetně, ale není to limitováno cyklohexylmethoxy.

- Termín „cykloalkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovanou amino skupinu včetně, ale není to limitováno, cyklohexylamino skupiny, apod.
- 5 Termín „cykloalkylalkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovanou alkylamino skupinu včetně, ale není to limitováno, cyklohexylmethylamino skupiny, apod.
- 10 Termín „cykloalkylidenalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes dvojnou vazbu, která připojuje alkylen ( $=\text{(CH}_2\text{)}_n$ ). Příklady zahrnují cyklopropylidenethyl, cyklobutylidenpropyl, apod.
- Termín „cykloalkyloxy“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes atom kyslíku včetně, ale není to limitováno, cyklohexyloxy skupiny, apod.
- 15 Termín „cykloalkenylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkenylovou skupinu připojenou na nižší alkylový radikál včetně, ale není to limitováno, cyklohexenylmethylu.
- 20 Termín „cykloalkenylalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkenylovou skupinu připojenou na výše definovanou alkoxylovou skupinu včetně, ale není to limitováno, cyklohexenylmethyloxy skupiny, apod.
- 25 Termín „dialkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na  $(\text{R}_{56})(\text{R}_{57})\text{N}-$ , přičemž substituenty  $\text{R}_{56}$  a  $\text{R}_{57}$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z nižšího alkyly např. diethylamino skupiny, methylpropylamino skupiny, apod.
- Termín „dialkylaminoaryloxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou dialkylamino skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše uvedenou aryloxy skupinu.
- 30 Termín „diarylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na  $(\text{R}_{45})(\text{R}_{46})\text{N}-$ , přičemž substituenty  $\text{R}_{45}$  a  $\text{R}_{46}$  jsou nezávisle aryl např. difenylamino, apod.
- 35 Termín „dialkylaminoalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na nižší alkylový radikál, ke kterému je připojena dialkylamino skupina.
- Termín „dialkylaminokarbonyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou dialkylamino skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes karbonylovou ( $-\text{C}(\text{O})-$ ) vazbu. Příklady dialkylaminokarbonylu zahrnují dimethylaminokarbonyl, diethylaminokarbonyl apod.
- 40 Termín „dialkylaminokarbonylalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkenylový radikál, ke kterému je připojena dialkylaminokarbonylová skupina.
- 45 Termín „dialkylaminokarbonylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $\text{R}_{50}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{51}-$ , přičemž substituent  $\text{R}_{50}$  je dialkylamino skupina a substituent  $\text{R}_{51}$  je alkylen.
- Termín „halo“ nebo „halogen“, jak je používán zde, se vztahuje na I, Br, Cl nebo F.
- 50 Termín „halogenalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovaný alkylový radikál, který má alespoň jeden halogenový substituent např. chlormethyl, fluorethyl, trifluormethyl nebo pentafluorethyl, 2,3-difluorpentenyl, apod.

Termín „halogenalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje alkenylový radikál, který má alespoň jeden halogenový substituent např. chlormethenyl, fluorethenyl, trifluormethenyl nebo pentafluorethenyl, 2,3-difluorpentenyl, apod.

- 5 Termín „halogenalkenyloxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou halogenalkenylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes atom kyslíku.

- 10 Termín „halogenalkynyl“, jak je používán zde, se vztahuje alkynylový radikál, který má alespoň jeden halogenový substituent např. chlormethynyl, fluorethynyl, trifluormethynyl nebo pentafluorethynyl, 2,3-difluorpentynyl, apod.

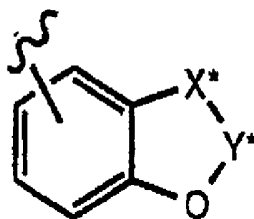
- 15 Termín „halogenalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovaný radikál alkoxy skupiny, mající alespoň jeden halogenový substituent např. 2-fluorethoxy skupina, 2,2,2-trifluorethoxy skupina, trifluormethoxy skupina, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoxy skupina, apod.

Termín „halogenalkoxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na nižší alkylový radikál, ke kterému je připojena halogenalkoxy skupina.

- 20 Termín „halogenalkoxyhydroxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou halogenalkoxy skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes výše definovaný hydroxyalkyl.

- 25 Termín „heterocyklický kruh“ nebo „heterocyklický“ nebo „heterocykl“, jak je používán zde, se vztahuje na jakýkoliv 3-členný nebo 4-členný kruh obsahující heteroatom vybraný z kyslíku, síry nebo dusíku; nebo 5-členný, 6-členný nebo 7-členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři atomy dusíku; jeden atom kyslíku; jeden atom síry; jeden atom dusíku a jeden atom síry; jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku; dva atomy kyslíku, které nejsou v sousedící pozici; jeden atom kyslíku a jeden atom síry, které nejsou v sousedící pozici; nebo dva atomy síry, které nejsou v sousedící pozici. Příklady heterocyklů zahrnují, ale nejsou limitovány, thiofen, pyrrol a furan. 5-členný kruh má 0–2 dvojně vazby a 6-členné a 7-členné kruhy mají 0–3 dvojně vazby.
- 30 Dusíkové heteroatomy mohou být případně kvaternizovány. Termíny „heterocyklický“ zahrnuje bicyklické skupiny, ve kterých jakýkoliv z výše uvedených heterocyklických kruhů je kondenzován na benzenový kruh nebo cykloalkanový kruh nebo jiný heterocyklický kruh (např., indolyl, dihydroindolyl, chinolyl, isochinolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, dekahydrochinolyl, dekahydroisochinolyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl nebo benzothienyl apod.). Heterocykly zahrnují:
- 35 aziridinyl, azetidiny, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, piperidinyl, homopiperidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, indolyl, chinolinyl, isochinolinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, oxetanyl, furyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrimidyl a benzothienyl.
- 40

Heterocyklické kruhy také zahrnují sloučeniny obecného vzorce



- 45 ve kterém substituent  $X^*$  je  $-CH_2-$  nebo  $-O-$  a substituent  $Y^*$  je  $-C(O)-$  nebo  $[-C(R'')_2]_v$ , kde substituent  $R''$  je atom vodíku nebo  $C_1-C_4$ -alkyl a index  $v$  je 1, 2 nebo 3 takový jako 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl apod.

Heterocykly také zahrnují bicycklické kruhy takové jako chinuklidinyl apod.

5 Heterocykly mohou být nesubstituované nebo substituované substituenty nezávisle vybraným ze skupiny sestávající se z hydroxy skupiny, halogenu, oxo skupiny ( $=O$ ), alkylimino skupiny ( $R^*N=$ , přičemž substituent  $R^*$  je nižší alkyl), amino skupiny, alkylamino skupiny, dialkylamino skupiny, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxykarbonylu, thioalkoxy skupiny, halogenalkylu, merkpto skupiny, karboxy skupiny, karboxadelhydu, karboxamidu, cykloalkylu, arylu, arylalkylu,  $-SO_3H$ , nitro skupiny, kyano skupiny a nižšího alkylu. Navíc heterocykly, které obsahují atom dusíku mohou být N-chráněné.

10 Termín „(heterocycklická skupina)alkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou heterocycklickou skupinu připojenou na výše definovaný alkoxy radikál. Příklady (heterocycklické skupiny)alkoxy skupiny zahrnují 4-pyridylmethoxy skupinu, 2-pyridyl-methoxy skupinu, apod.

15 Termín „(heterocycklická skupina)amino“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou heterocycklickou skupinu připojenou na výše definovanou amino skupinu. Příklady (heterocycklické skupina)amino skupiny zahrnují 4-pyridylamino skupina, 2-pyridylamino skupina, apod.

20 Termín „(heterocycklická skupina)oxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou heterocycklickou skupinu připojenou na výchozí část molekul přes atom molekuly. Příklady (heterocycklické skupina)oxy skupiny zahrnují 4-pyridyloxy skupinu, 2-pyridyloxy skupinu, apod.

Termín „(heterocycklická skupina)alkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou heterocycklickou skupinu připojenou na výše definovaný radikál nižšího alkylu.

25 Termín „(heterocycklická skupina)alkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou heterocycklickou skupinu připojenou na výše definovanou alkylamino skupinu.

30 Termín „(heterocycklická skupina)karbonyloxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{46}-C(O)-O-R_{47}$ , přičemž substituent  $R_{46}$  je heterocycklická skupina a substituent  $R_{47}$  je alkylenová skupina.

35 Termín „(heterocycklická skupina)thio“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou heterocycklickou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes skupinu thiolu. Příklady (heterocycklická skupina)thio skupinu zahrnují 4-pyridylthio skupinu, 2-pyridylthio skupinu, apod.

Termín „hydroxyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $-OH$ .

40 Termín „hydroxyalkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkenylový radikál, ke kterému je připojena hydroxy skupina. Příklady hydroxyalkenyl skupiny zahrnují 3-hydroxypropenyl skupinu, 3,4-dihydroxybutenyl skupinu, apod.

45 Termín „hydroxyalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovaný radikál alkoxy skupiny, ke kterému je připojena hydroxy skupina ( $-OH$ ). Příklady hydroxyalkoxy skupiny zahrnují 3-hydroxypropoxy skupinu, 4-hydroxybutoxy skupinu, apod.

Termín „hydroxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na nižší alkylový radikál, ke kterému je připojena hydroxy skupina. Příklady hydroxyalkylu skupiny zahrnují 1-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 1,3-dihydroxyisopentyl, apod.

50 Termín „hydroxyalkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na hydroxyalkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes amino skupinu. Příklady hydroxyalkylamino skupiny zahrnují 1-hydroxypropylamino, 4-hydroxybutylamino, 1,3-dihydroxyisopentylamino, apod.

Termín „hydroxyalkylthio“, jak je používán zde, se vztahuje na hydroxyalkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes skupinu thiolu. Příklady hydroxyalkylamino skupiny zahrnují 1-hydroxypropylthio, 4-hydroxybutylthio, 1,3-dihydroxyisopentylthio, apod.

- 5 Termín „merkaptó“ nebo „thiol“, jak je používán zde, se vztahuje na  $-SH$ .

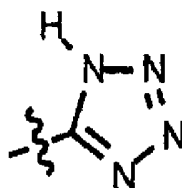
Termín „nitro“, jak je používán zde, se vztahuje na  $-NO_2$ .

- 10 Termín „oxoalkoxy“ se vztahuje na karbonylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes alkoxy skupinu.

Termín „merkaptóalkoxy“ nebo „thioalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{70}S-$ , přičemž substituent  $R_{70}$  je alkoxy skupina. Příklady thioalkoxy skupiny zahrnují, ale nejsou limitovány, methylthio skupinu, ethylthio skupinu, apod.

15

Termín „tetrazolyl“, jak je používán zde, se vztahuje na radikál vzorce



nebo jeho tautomerní formy.

- 20 Termín „tetrazolylalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovaný radikál tetrazolyli připojený na výše definovanou alkoxy skupinu. Příklady tetrazolylalkoxy skupiny zahrnují tetrazolylmethoxy skupinu, tetrazolyloxy skupinu, apod.

- 25 Termín „thioalkoxyalkoxy“, jak je používán zde, se vztahuje na  $R_{80}S-R_{81}O-$ , přičemž substituent  $R_{80}$  je výše definovaný  $_{41}41$  a substituent  $R_{81}$  je alkylen. Reprezentativní příklady thioalkoxyalkoxy skupin zahrnují  $CH_3SCH_2O-$ ,  $CH_3CH_2SCH_2O-$ ,  $t-BuSCH_2O-$ , apod.

- 30 Termín „thioalkoxyalkoxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na thioalkoxyalkoxy skupinu připojenou na alkylový radikál. Reprezentativní příklady thioalkoxyalkoxyalkylové skupiny zahrnují  $CH_3SCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ ,  $CH_3SCH_2OCH_2-$ , apod.

- 35 Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být používány ve formě solí odvozených od anorganických nebo organických kyselin. Tyto soli zahrnují, ale není to limitováno, následující: acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, bisulfát, butyrát, kafrát, kafrosulfonát, diglukonát, cyklopentanpropionát, dodecylsulfát, ethansulfonát, glukohexanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát, laktát, maleát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thiokyanát, p-toluensulfonát a undekanoát. Také skupiny obsahující bazický dusík mohou být kvaternizovány takovými agens jako nižší alkyhalogenidy, takové jako methylchlorid, ethylchlorid, propylchlorid a butylchlorid, bromidy ajodidy; dialkylsulfáty jako dimethyl, diethyl, dibutyl a diamylsulfáty, halogenidy s dlouhými řetězci takové jako decylchlorid, laurylchlorid, myristylchlorid a stearylchloridy, bromidy ajodidy, aralkylhalogenidy jako benzylbromid a fenethylbromid a další. Díky tomu jsou získány ve vodě nebo v oleji rozpustné či dispergovatelné produkty.

- 50 Příklady kyselin, které mohou být použity k formování farmaceuticky přijatelných adičních solí kyselin zahrnují takové anorganické kyseliny jako kyselina chlorovodíková, kyselina sirová, kyselina fosforečná a takové organické kyseliny jako oxalová kyselina, maleinová kyselina, jantarová kyselina a kyselina citrónová. Adiční soli bázi mohou být připraveny *in situ* během

konečné izolace a purifikace sloučenin vzorců (I) nebo odděleně reakcí karboxylové kyseliny s vhodnou bází takovou jako hydroxid, uhličitán nebo hydrogenuhličitán farmaceuticky přijatelného kationtu kovu nebo s amoniakem nebo s organickým primárním, sekundárním nebo terciárním aminem. Takové farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, ale není to limitováno, kationty alkalických kovů a kovů alkalických zemin takové jako soli sodíku, lithia, draslíku, vápníku, hořčíku, hliníku, apod., jakož i netoxické kationty amonné, kvaternárně amonné, aminu včetně, ale není to limitováno, amoniak, tetramethyl-ammonium, tetraethyl-ammonium, methylamin, dimethylamin, trimethylamin, triethylamin, ethylamin, apod. Jiné reprezentativní organické aminy použitelné pro tvorbu adičních solí bází zahrnují diethylamin, ethylendiamin, ethanolamin, diethanolamin, piperazin, apod.

Termín „farmaceuticky přijatelný ester“, jak je používán zde, se vztahuje na estery, které hydrolyzují *in vivo* a zahrnují ty estery, které se ochotně odtrhnou v lidském těle a opustí výchozí sloučeninu nebo sůl této sloučeniny. Vhodné esterové skupiny zahrnují např. ty skupiny získané z farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zejména alkanové, alkenové, cykloalkanové a alkandiové kyseliny, ve kterých každá část alkylu nebo alkenylu má výhodně ne více jak 6 uhlíkových atomů. Příklady jednotlivých esterů zahrnují formiáty, acetáty, propionáty, butyráty, akryláty a ethylsukcináty.

Termín „farmaceuticky přijatelný prekurzor léčiva“, jak je používán zde, se vztahuje na prekurzory léčiv sloučenin předloženého vynálezu, v rozsahu zdravého lékařského úsudku vhodné pro užití při kontaktu s lidskými tkáněmi a tkáněmi nižších zvířat, jsou ty které nezpůsobující toxicitu, iritaci, alergické reakce, apod. úměrné rozumnému poměru užitek/risk a účinné pro jejich zamýšlené užití, jakož i možné formy zwitterionu, tam kde je to možné, sloučenin vynálezu.

Termín „prekurzor léčiva“, jak je používán zde, se vztahuje na sloučeninu, která se rychle transformuje *in vivo* na výchozí sloučeninu výše uvedeného vzorce např. hydrolyzou v krvi. Důkladný rozbor této problematiky lze nalézt v T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, obě je zde připojeno jako odkaz.

Termín „metabolicky štěpitelná skupina“ označuje část, která se snadno štěpí z mateřské sloučeniny *in vivo*, přičemž jmenovaná sloučenina po odštěpení zůstane nebo stane se farmakologicky aktivní. Metabolicky štěpitelné skupiny formují druh skupin reaktivních s karboxylovou skupinou sloučenin tohoto vynálezu, jak je známo veřejné odbornosti. Příklady zahrnují, ale nejsou limitovány, skupiny takové jako např. alkanoyl, např. acetyl, propionyl, butyryl, apod; nesubstituované a substituované aroyly takové jako např. benzoyl a substituovaný benzoyl; alkoxykarbonyl takový jako např. ethoxykarbonyl; trilakylsilyl takový jako např. trimethyl- a triethylsilyl; monoestery formované s dikarboxylovými kyselinami takové jako např. sukcinyl, apod. Kvůli zmírnění, s kterými metabolicky štěpitelné skupiny vynálezu jsou štěpeny *in vivo*, mají sloučeniny takové skupiny, které reagují jako prekurzory léčiv jiných inhibitorů biosyntézy prostaglandinů. Sloučeniny vlastnící metabolicky štěpitelné skupiny mají výhodu spočívající v tom, že mohou vykazovat zlepšenou biologickou dostupnost jako výsledek zvýšené rozpustnosti a/nebo míry absorpce udělené mateřskou sloučeninou jako předností přítomné metabolicky štěpitelné skupiny.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou mít příslušná asymetrická centra. Předložený vynález zamýšlí jejich různé stereoizomery a směsi. Jednotlivé stereoizomery sloučenin předloženého vynálezu jsou vytvořeny při syntéze z výchozích látek majících chirální centra nebo přípravou směsi produktů enantiomerů následované separací jako např. konverzí na směs diastereoizomerů následované separací pomocí rekrystalizace nebo chromatografických technik nebo přímou separací optických enantiomerů na chirálních chromatografických sloupcích. Výchozí sloučeniny

při jednotlivé stereochemii jsou buď komerčně dostupné a nebo jsou připraveny způsoby uvedenými níže a štěpeny v enantiomery technikami dobře známými v oboru organické chemie.

Výhodná provedení sloučenin předloženého vynálezu zahrnují, ale nejsou limitována, následující:

- 2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(4-chlorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-Chlorfenyl)-4-(3-methyl-3-butenoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(4-chlor-3-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(t-Butyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(t-Butyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(2,2-dimethylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-methylbutyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-Chlorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-Chlorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-Chlorfenyl)-4-(2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(2,2-dimethylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-Chlor-3-fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

- 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2,4-Bis(4-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2-(4-Fluorfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon; a  
 5 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-  
 pyridazinon;  
 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-oxopropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-methoxy-imino-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-  
 pyridazinon;  
 10 (R)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-  
 (2H)-pyridazinon;  
 (S)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3-  
 (2H)-pyridazinon;  
 (R)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3-  
 15 (2H)-pyridazinon;  
 (S)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3-  
 (2H)-pyridazinon;  
 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-oxo-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-oxo-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon; and  
 20 2,4-Bis(4-Fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo prekurzory léčiv.

Výhodnější provedení sloučenin předloženého vynálezu zahrnují, ale není to limitováno, následující:

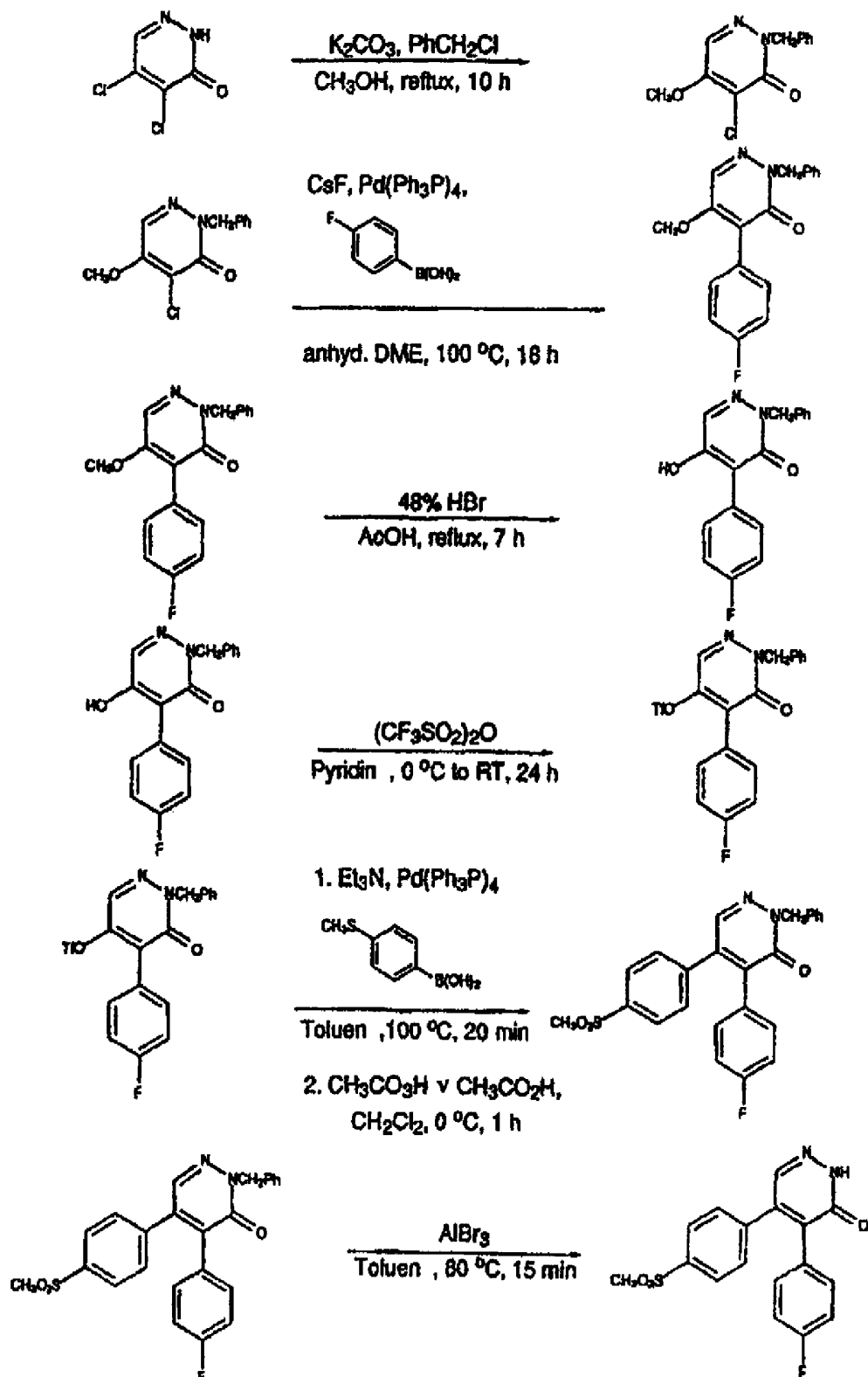
- 25 2-Fenyl-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(4-chlorfenyl)-5-(4-methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon; a  
 30 2,4-Bis(4-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;  
 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo prekurzory léčiv.

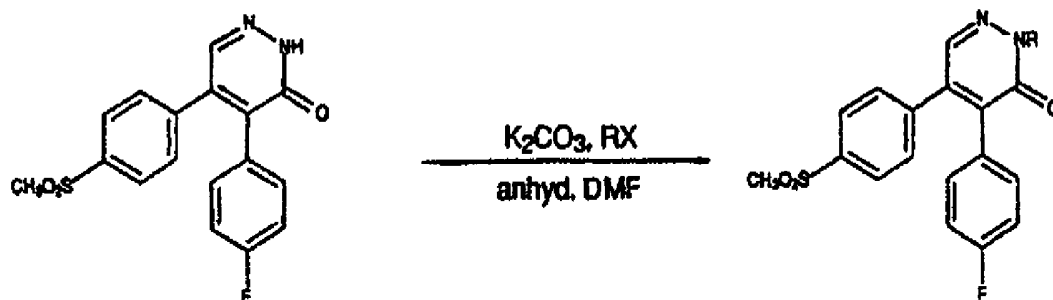
Sloučeniny vynálezu mohou být připraveny různými syntetickými postupy. Reprezentativní postupy j sou načrtnuty v níže uvedených schématech 1-3.

- 35 Obecný způsob přípravy sloučenin majících vzorec (III), kde arylová skupina na 5- pozici  
 v pyridazinonovém kruhu je substituována sulfonylovou skupinou, je popsán níže ve schéma 1.  
 Dichlor-3(2H)-pyridazinon se nechá reagovat s benzylchloridem a uhličitánem draselným  
 v methanolu. Pak se nechá reagovat 2-benzyl-4-chlor-5-methoxy-3(2H)-pyridazinon s kyseli-  
 40 nou borovou takovou jako 4-fluorbenzenborová kyselina (uvedena) a palladiem jako katalyzá-  
 torem. Methoxy skupina se hydrolyzuje 48% hydrobromovou kyselinou k poskytnutí sloučeniny  
 5-hydroxypyridazinonu. Tento produkt se nechá reagovat s anhydridem kyseliny trifliové  
 následované substitucí na pyridazinonový kruh použitím 4-methylthiobenzenborové kyseliny.  
 Takto se získá sloučenina methyl-thioetheru, která se pak nechá reagovat s kyselinou peroctovou  
 45 v kyselině octové a methylenchloridu k poskytnutí methylsulfonu. Benzylová skupina se odstraní

použitím  $\text{AlBr}_3$  nebo jiné vhodné Lewisovy kyseliny. Skupina substituenta R se může adovat přes substituci použitím příslušného alkylačního činidla a báze.

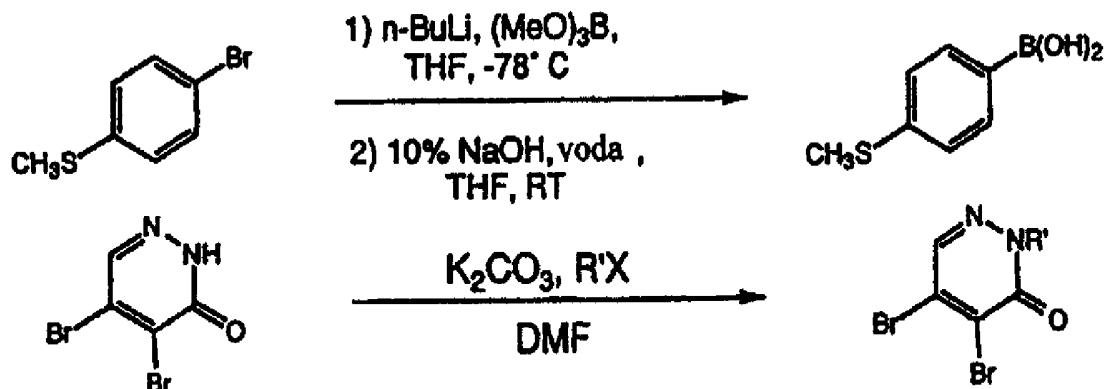
## SCHEMA 1

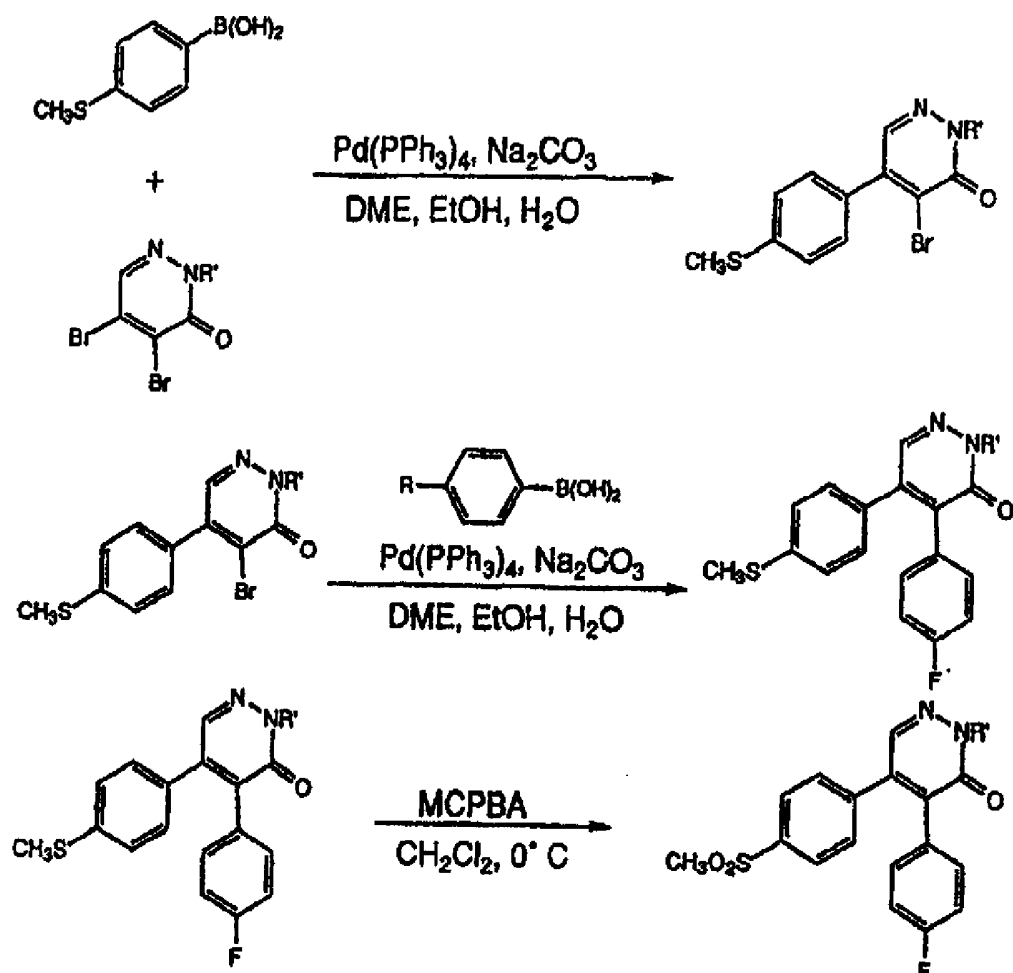




Jiný způsob přípravy sloučenin vynálezu majících vzorec (III) je popsán níže ve schéma 2. 4-Bromthioanisol nebo jiný vhodný thioether se nechá reagovat s trialkoxyborátem takovým jako trimethoxyborát nebo triisopropylborát ke konvertování na 4-(methylthio)benzenborovou kyselinu. Borová kyselina se nechá reagovat s 2-benzyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinonem za pomoci tetrakis(trifenylfosfin)-palladia v dimethoxyethanu. Produkt se pak nechá kuplovat s druhou kyselinou borovou takovou jako 4-fluorbenzenborová kyselina (uvedena) a palladiem jako katalyzátorem k získání thioetheru. Takto se obdrží sloučenina methyl-thioetheru, která se nechá reagovat s meta-chlorperoxybenzoovou kyselinou (MCPBA) v methylenchloridu k poskytnutí methylsulfonu. Benzylová skupina se odstraní za pomoci  $AlBr_3$  nebo jiné vhodné Lewisovy kyseliny. Skupina substituenta R se může adovat přes substituci použitím příslušného alkylačního činidla a báze.

SCHÉMA 2





- Třetí způsob přípravy sloučenin vynálezu majících vzorec (III) je popsán níže ve schéma 3.
- 5 mono-S-oxid-[(4-thiomethylfenyl)dimethylthioketenacetal] se připraví reakcí 4-thiomethylbenzaldehydu (substituent Y je CH<sub>3</sub>S) s methyl(methylsulfinylmethyl)sulfidem a hydroxidem sodným. Thioketenacetal a methyl-(4-fluorfenylacetát) nebo vhodný ester (substituent X je fluor) se nechají reagovat se silnou bází takovou jako hexamethyldisilazid sodný v THF k poskytnutí butyrátesteru. Dithioacetalketen se přímo cyklizuje na nesubstituovaný pyridazinon za pomoci hydrazinu a soli. Pyridazinon se oxiduje s peroxyoctovou kyselinou k získání sulfonylpyridazonu. Jiným způsobem, schéma 3-A, se dá postupovat tak, že thioacetalketen se nechá
- 10 reagovat s perchlorovou kyselinou k získání aldehydesteru jako směsi diastereomerů. Produkty oxidace se nechají reagovat s hydrazinem a pak se oxidují peroxyoctovou kyselinou k obdržení sulfonyldihydropyridazinonu. Dihydropyridazinon se může dehydrogenovat na pyridazinon působením činidel takových jako brom v octové kyselině. Skupina R se může adovat substitucí
- 15 za pomoci vhodného alkylačního činidla a báze.

SCHÉMA 3

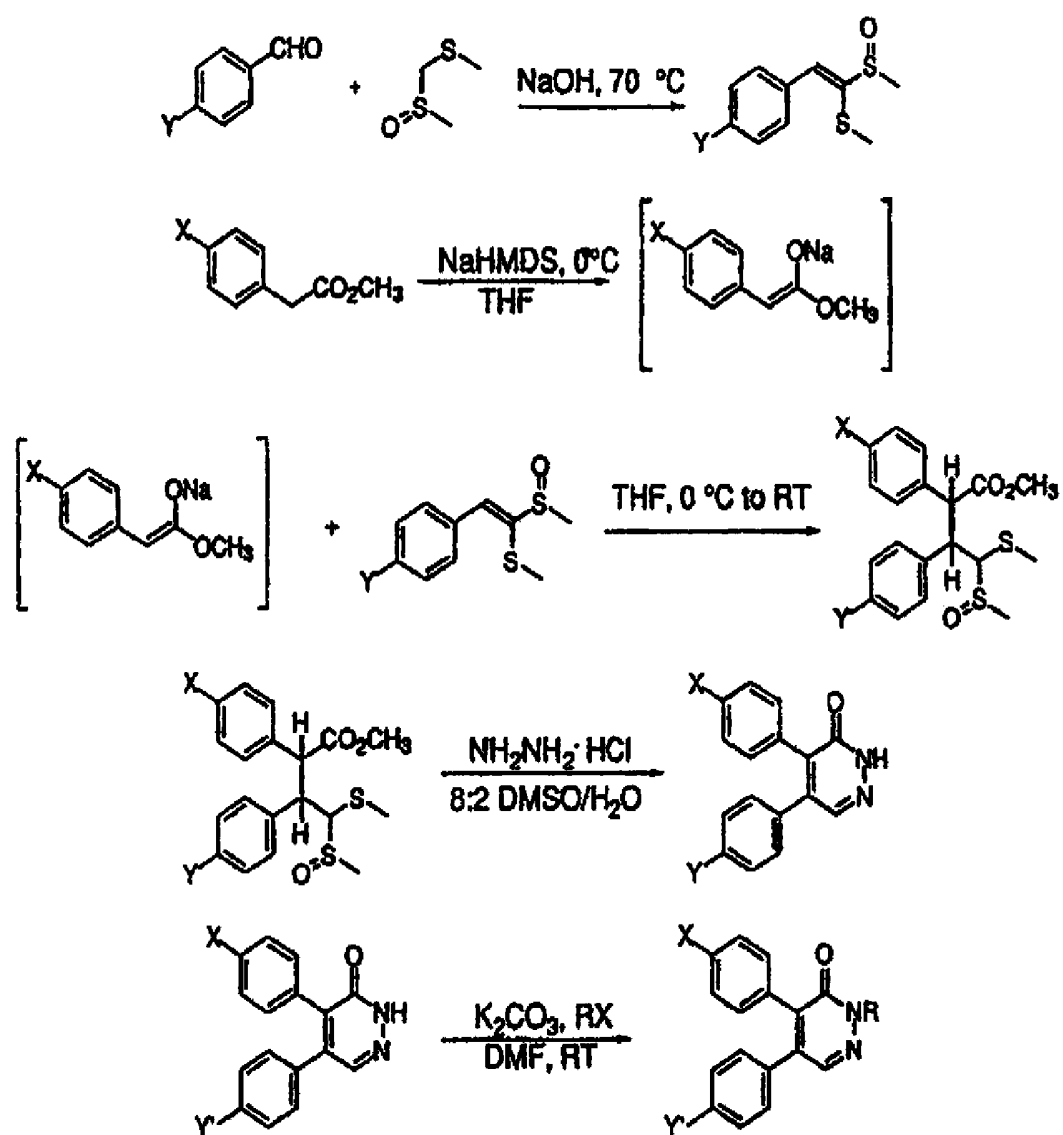
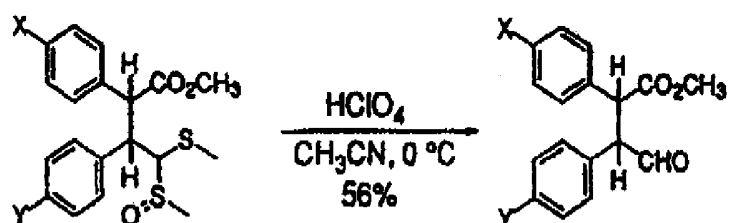
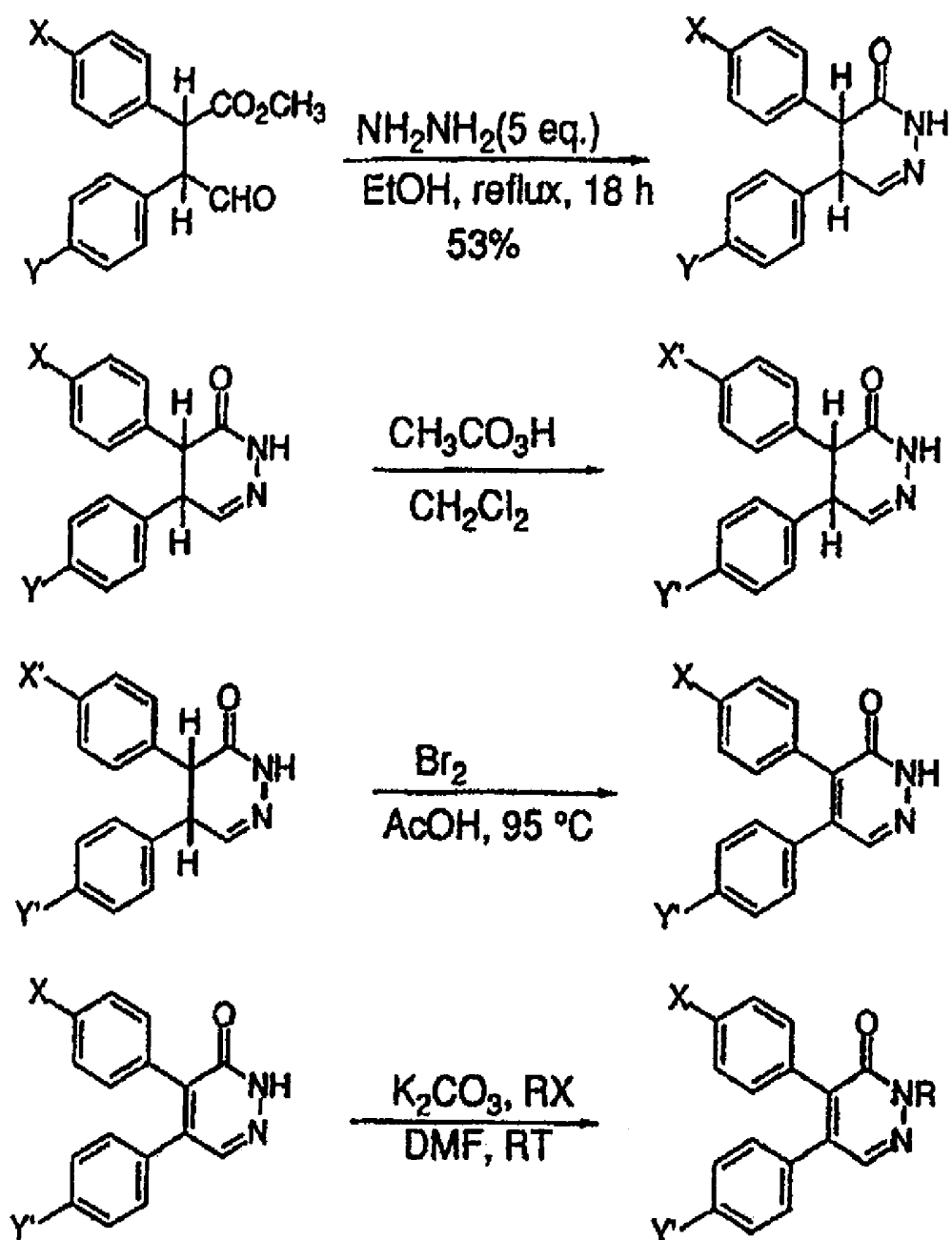


SCHÉMA 3A

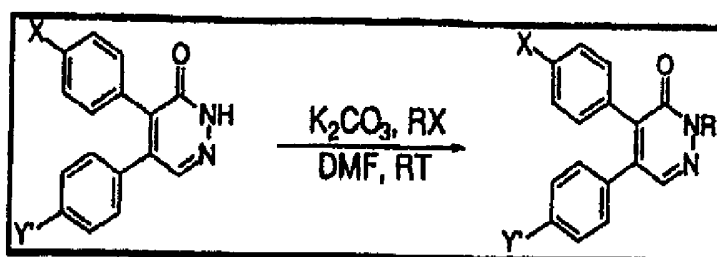




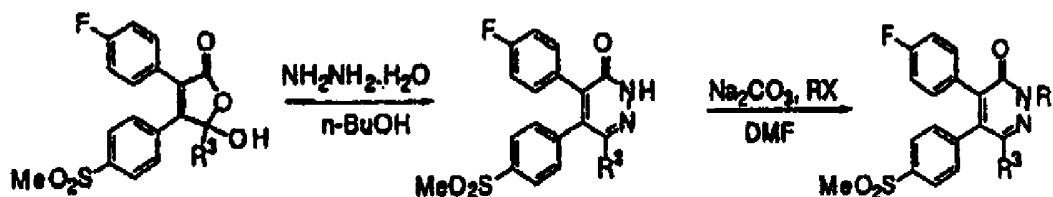
Příprava 5-hydroxy-2(5H)-furanonů může být dosažena aplikací publikované metodologie, včetně: J. Med. Chem., 1987, 30, 239–249 a patentové přihlášky WO 96/36623, obě zde doplněno jako odkaz, a je uvedeno ve schéma 4.

5

SCHÉMA 4

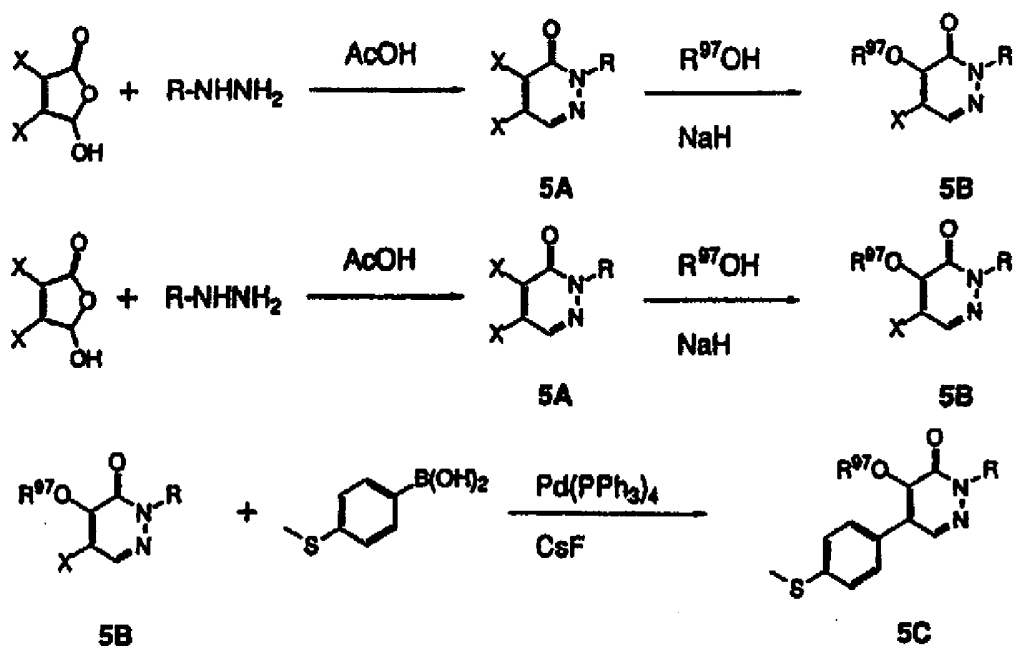


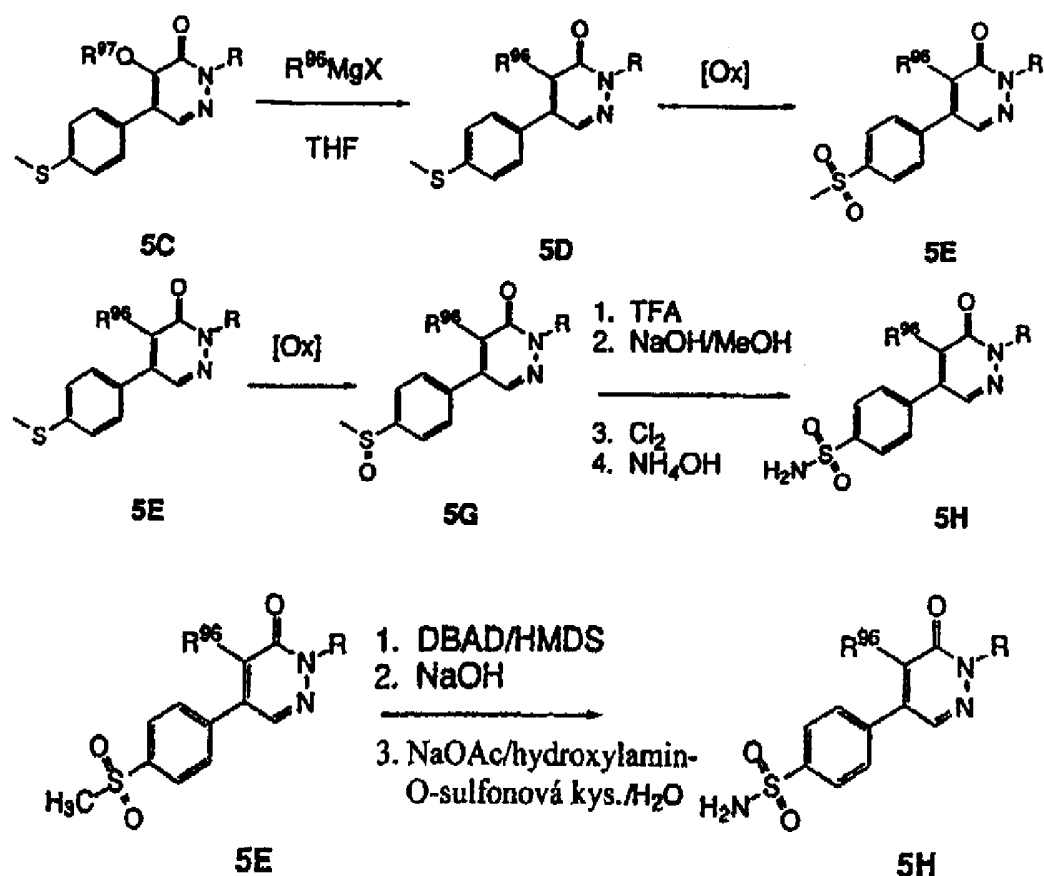
#### Metoda IV:



- Obecný způsob jak připravit sloučeniny vynálezu majících vzorec (III), kde arylová skupina na 5-pozici v pyridazinonovém knihuje substituována sulfonylovou skupinou s kruhovou strukturou, je popsán níže ve schéma 5. Mukohalogenová kyselina taková jako např. mukobromová kyselina nebo mukochloridová kyselina se nechá reagovat s hydrazinem majícím požadovanou skupinu R k získání dihalogenpyridazinonové sloučeniny 5A. Reakcí dihalogenu s alkoholem za přítomnosti báze takové jako např. hydrid sodný nebo hydrid draselný se obdrží alkoxyd 5B. (Jestliže se alkoxy skupina bude odstraňovat později, pak je výhodnějším alkoholem methanol.) Reakce alkoxy-halogenidu s methylthiofenylborovou kyselinou poskytne alkoxy-pyridazinon 5C. Alkoxy skupina může být konvertována na hydrokarbylovou skupinu reakcí s Grignardovým činidlem k získání thioetheru 5D. Thioether se může oxidovat za pomoci oxidačního činidla takového jako např. peroctová kyselina, meta-chlorperoxybenzoová kyselina, apod. k formování sulfinylové sloučeniny 5G nebo methylsulfonylové sloučeniny 5E. Přeskupení a hydrolýza sulfinylové sloučeniny 5G poskytne thiofenol. Thiofenol se pak oxiduje, aktivuje a aminuje ke konvertování na amino-sulfonylovou sloučeninu 5H. Jiným způsobem lze postupovat tak, že methylsulfonyl 5E se může konvertovat na aminosulfonyl 5H reakcí methylsulfonylu s diazodikarboxylátem takovým jako např. DBAD, DIAD, DEAD, apod. a aniontem disilazanu takovým jako např. lithium HMDS, apod. následované reakcí s octanem sodným a hydroxylaminem-O-sulfonylovou kyselinou ve vodě k získání aminosulfonylu 5H.

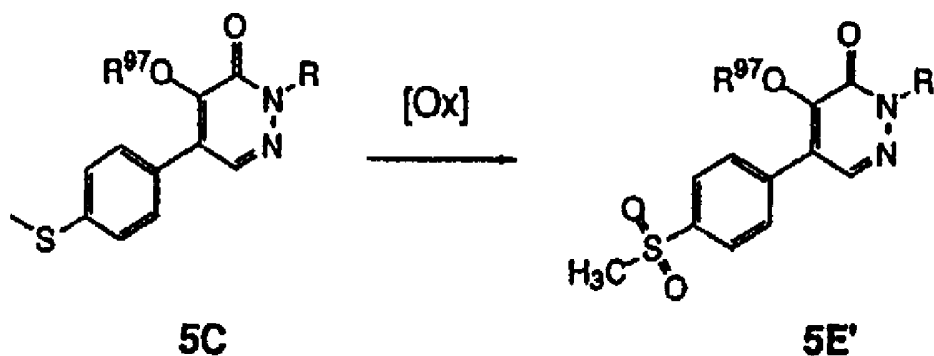
SCHÉMA 5

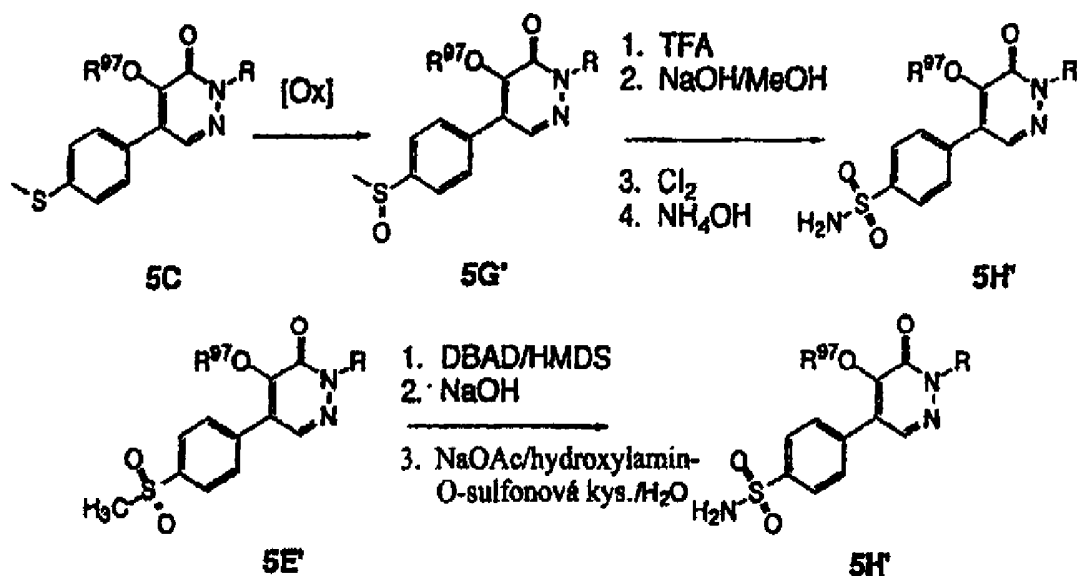




- Jiným způsobem, tak jak je ukázáno ve schéma 5A, se může alkoxy-pyridazinon 5C oxidovat. Při prvním kroku se zapojí oxidační činidlo takové jako např. peroctová kyselina, metachlorperoxybenzoová kyselina, apod. k formování sulfonylové sloučeniny 5G' nebo methylsulfonylové sloučeniny 5E'. Přeskupení a hydrolyza sulfonylové sloučeniny poskytne thiofenol. Thiofenol se pak oxiduje, aktivuje a aminuje ke konvertování na amino-sulfonylovou sloučeninu 5H'. Nakonec se může methylsulfonylová sloučenina konvertovat na aminosulfonylovou sloučeninu 5H' reakcí methylsulfonylové sloučeniny 5E' s diazodikarboxylátem takovým jako např. DBAD, DIAD, DEAD, apod. a aniontem disilazanu takovým jako např. lithium HMDS, apod. následované reakcí octanu sodného a hydroxylamin-O-sulfonylové kyseliny ve vodě k získání amino-sulfonylové sloučeniny 5H'.

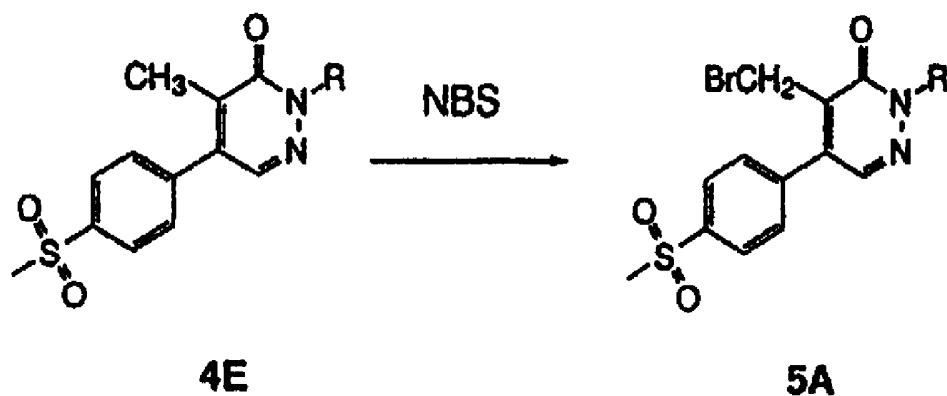
### SCHÉMA 5A

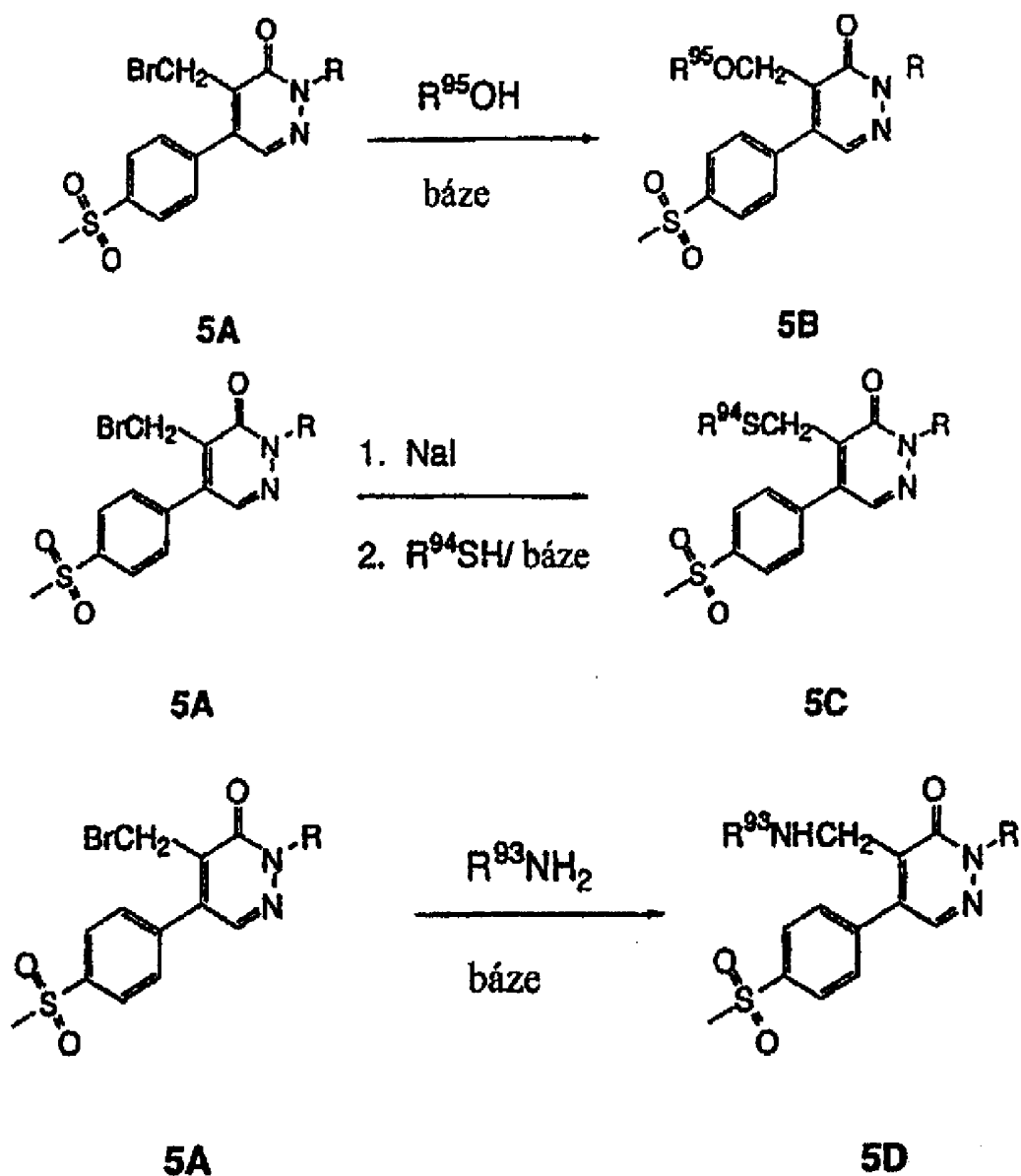




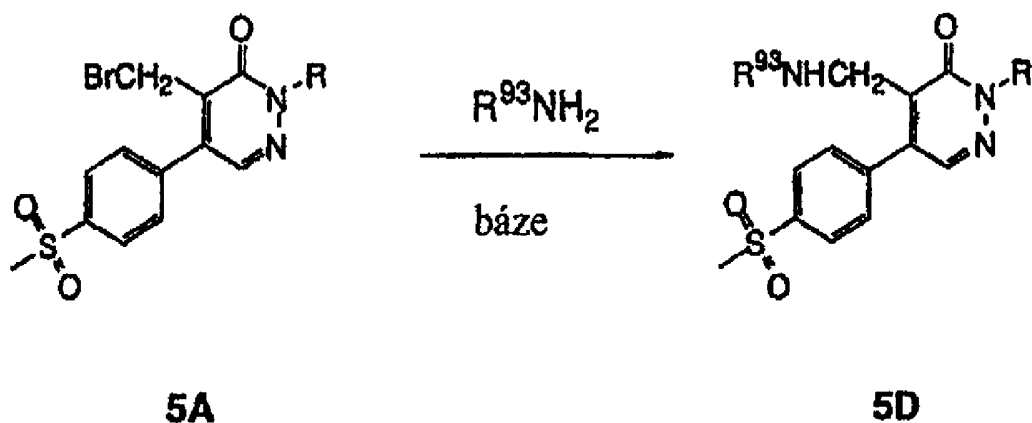
- Příprava sloučenin vynálezu majících vzorec (III), kde skupina na 4-pozici v pyridazinonovém kruhu je substituována alkylem nebo alkenylem je popsána ve schéma 6A. Thioether 5E, kde substituent  $R^{96}$  alkyl např. methyl (uveden), je halogenován za pomoci halogenačního činidla takového jako např. NBS a peroxidu k získání bromsloučeniny 6A. Bromsloučenina se může nechat reagovat s alkoholem slabou bází takovou jako např. uhličitán sodný nebo uhličitán draselný k získání 4-alkyl-etheru 6B. Bromsloučenina se může nechat reagovat s thio-sloučeninou za přítomností báze takové jako např. uhličitán stříbrný k získání 4-alkyl-thioetheru 6C. Bromsloučenina se může nechat reagovat s aminem a slabou bází takovou jako např. uhliči-  
tan sodný nebo uhličitán draselný k získání 4-alkyl-aminu 6D.

## SCHÉMA 6





Obecný způsob přípravy sloučenin vynálezu majících vzorec (III), kde skupina na 4-pozici v pyridazinonovém kruhu může být snadno substituována, je ukázáno níže ve schéma 6. Syntéza se začíná alkoxidem 5E', kde substituent  $\text{R}^{96}$  je methyl. Methoxysloučenina se nechá reagovat s bází takovou jako např. hydroxid sodný nebo hydroxid draselný k získání 4-hydroxypyridazinonu 6A. Alkohol se pak nechá reagovat s p-toluensulfonylchloridem k poskytnutí tosyloxy sloučeniny 6B. Tosyloxy sloučenina se může snadno substituovat sloučeninou  $\text{R}^{92}\text{Z}'$ , což běží substitucí  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Příklady takovýchto sloučenin jsou např. alkoholy, thioly, aminy nebo anionty hydrokarbylu.



Následující zkratky používané v těchto specifikacích a přiložených patentových nárocích jsou tyto: ACD pro kyselý citrát dextrosy, CAP pro karagénem indukované vzduchové váčky, při kterých vzniká prostaglandin, CIP pro model kryší karagénem indukované pleurální inflamace, COX-2 pro cyclooxygenasu-2, CPE pro karagénem indukovaný edém paciček u kryš, DBAD pro di-*t*-butylazodikarboxylát, DAD pro diethylazodikarboxylát, DIAD pro disopropylazodikarboxylát, DMAP pro 4-(dimethylamino)pyridin, DME pro 1,2-dimethoxyethan, DMF pro N,N-dimethylformamid, DMSO pro dimethylsulfoxid, DMSO pro dimethylsulfoxid, EDTA pro ethylenediamintetraoctovou kyselinu, EIA pro imunochemické stanovení enzymu, FAB pro způsob ostřelování rychlými atomy, GI pro gastrointestinální, HMDS, lithium nebo Li HMDS pro lithium 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazid, HWPX pro celou lidskou destičku Cyclooxygenasy-1, MCPBA pro meta-chlorperoxybenzoovou kyselinu, NSAID pro nesteroidní protizánětlivé léčiva, PEG 400 pro polyethylenglykol, PGE2 pro prostaglandin E2, PGHS pro prostaglandin endoperoxid H syntasu, RHUCX1 pro rekombinantní lidskou cyclooxygenasu-1, RHUCX2 pro rekombinantní lidskou cyclooxygenasu-2, rhu Cox1 pro rekombinantní lidskou cyclooxygenasu Cox-1, TEA pro triethylamin, TFA pro trifluoroctovou kyselinu a THF pro tetrahydrofuran a WISH pro lidskou amnionickou celobuněčnou cyclooxygenasu-2. Následující příklady ilustrují postupy vynálezu bez jakýchkoliv omezení.

## 20 Příklady provedení

Sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují, ale nejsou nijak limitovány, následující příklady:

25

### Příklad 178

2-(4-Fluorfenyl)-4-(2-ethyl-1-hexyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

K roztoku 2-ethyl-1-hexanolu (65 mg, 0,5 mmol) v THF (15 ml) při pokojové teplotě se přidá NaH (60% suspenze oleje) (20 mg, 0,5 mmol) a po 10 minutách se 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)pyridazinon (193 mg, 0,5 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po další 2 hodiny. Směs se zhasí 10% citronové kyseliny a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, solankou, suší se MgSO<sub>4</sub> a chromatografuje se na sloupci silikagelu (2:1 hexany-ethylacetát) k získání požadovaného produktu (výtěžek: 140 mg, 60%). T.t. 120–122 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,75 (m, 6H), 1,1 (m, 6H), 1,20 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 1,44 (m, 1 H), 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, 1 H). MS (APCI+) *m/z* 473 (M+H)<sup>+</sup> (APCI-) *m/z* 507 (M+Cl)<sup>-</sup>. Analyticky vypočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S\*0,5 H<sub>2</sub>O: C, 62,35; H, 6,27; N, 5,87. Zjištěno: C, 62,22; H, 6,14; N, 6,22.

40

### Příklad 384

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

45 Do roztoku 2-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (130 mg, 0,3 mmol) a di-*t*-butylazodikarboxylátu (DBAD) (69 mg, 0,3 mmol) v THF (30 ml) při teplotě -78 °C se přidá po kapkách 1 N roztok 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazidu lithného (0,9 ml, 0,9 mmol) v THF. Po přidání se reakce míchá dalších 45 minut při teplotě -78 °C (nebo dokud pomocí TLC nezjistíme, že veškerá výchozí látka zreagovala). Reakce se zhasí nasyceným roztokem NH<sub>4</sub>Cl a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se suší nad MgSO<sub>4</sub> a koncentruje ve vakuu k získání 220 mg surového aduktu.

Výše připravený adukt se rozpustí v THF (30 ml) a nechá se reagovat při pokojové teplotě s 1 N NaOH (3 ml) po dobu 5 hodin. Přidá se acetát sodný (NaOAc\*3 H<sub>2</sub>O, 1,38 g, 10 mmol) a H<sub>2</sub>O

(30 ml). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin a pak se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, solankou, suší se nad  $\text{MgSO}_4$  a koncentruje ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (1:1 hexany–ethylacetát) k získání požadovaného produktu (výtěžek: 70 mg, 54%). B.t. 185–189 °C,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  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, 1 H). MS ( $\text{DCI}-\text{NH}_3$ )  $m/z$  436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 61,65; H, 4,26; N, 9,04. Zjištěno: C, 61,67; H, 4,61; N, 8,66.

#### 10 Příklad 451

2-(4-Fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 178 nahrazením 3-methyl-1,3-butandiolu za 2-ethyl-1-hexanol (výtěžek: 110 mg, 61 %). B.t. 133–134 °C,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,04 (s, 6H), 1,72 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 4,32 (s, 1 H), 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, 1 H). MS (APCI $^+$ )  $m/z$  447 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , (APCI $^-$ )  $m/z$  481 ( $\text{M}+\text{Cl}$ ) $^-$ . Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 58,59; H, 5,25; N, 6,21. Zjištěno: C, 58,42; H, 5,00; N, 6,02.

#### Příklad 452

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 178 tak, že se vyjde z 2-(3,4-difluorfenyl)-4-tosyloxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu místo z 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu a nahradí se 2-methyl-1,2-propandiol za 2-ethyl-hexanol (výtěžek: 55 mg, 31 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,97 (s, 6H), 3,30 (s 3H), 4,20 (s, 2H), 4,54 (s, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,98 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 8,05 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 8,21 (s, 1 H). MS (APCI $^+$ )  $m/z$  451 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (APCI $^-$ )  $m/z$  485 ( $\text{M}+\text{Cl}$ ) $^-$ . Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 55,99; H, 4,47; N, 6,21. Zjištěno: C, 56,00; H, 4,48; N, 5,87.

#### Příklad 459

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (příklad 452) se konvertuje na požadovaný sulfonamid podle způsobu z příkladu 384.

#### Příklad 462

(S)-2-(3,4-Difluorbenzyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

462A. (R)-3-*t*-Butoxy-2-methyl-1-propanol

Roztok (S)-(+)-methyl-[3-hydroxy-2-methylpropionátu] (1,18 g, 10 mmol) v *t*-butylacetátu (30 ml) se nechá reagovat s 70%  $\text{HClO}_4$  (0,1 ml) a reakční směs se nechá stát při pokojové

teplotě v těsně uzavřené baňce 24 hodin, po té se nalije do nasyceného roztoku hydrogen-  
uhlíčitanu sodného a extrahuje se diethyletherem. Ether se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí  
v THF (50 ml). K výslednému roztoku se přidá borohydrid sodný (925 mg, 25 mmol) a při  
teplotě 55 °C se přidá po kapkách methanol (10 ml). Reakce pokračuje při teplotě 55 °C po  
5 následující 1 hodinu a pak se ochladí na pokojovou teplotu, okyslí se 10% citronovou kyselinou  
na pH 5 a extrahuje se ethylacetátem. Acetátová vrstva se promyje vodou, solankou, suší se nad  
MgSO<sub>4</sub> a koncentruje ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (2:1 hexany-  
ethylacetát) k získání (R)-3-t-butoxy-2-methyl-1-propanolu (výtěžek: 1 g, 68%). <sup>1</sup>H NMR  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 2,03 (m, 1 H), 3,30 (t, J = 12 Hz, 1 H),  
10 3,53 (dd, J = 12 Hz, 4,5 Hz, 1 H), 3,70 (m, 2H). MS (DCI-NH<sub>3</sub>) m/z 164 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

462B. (S)-2-(3,4-Difluorbenzyl)-4-(3-t-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-  
fenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 Do roztoku 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu  
(378 mg, 1 mmol), Ph<sub>3</sub>P (524 mg, 2 mmol) a výše připravenému alkoholu (R)-3-t-butoxy-2-  
methyl-1-propanol (146 mg, 1 mmol) v THF (25 ml) při pokojové teplotě se přidá po kapkách  
roztok DIAD (0,4 ml, 2 mmol) v THF (5 ml). Směs se pak míchá při pokojové teplotě po dobu  
6 hodin a koncentruje ve vakuu. Zbytek se purifikuje na sloupci silikagelu (hexany-ethylacetát)  
20 k získání 550 mg hrubě pročištěného (S)-2-(3,4difluorfenyl)-4-(3-t-butoxy-2-methylpro-  
poxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu kontaminovaného redukováným DIAD.  
MS (APCI+) m/z 507 (M+H)<sup>+</sup> (APCI-) m/z 541 (M+Cl)<sup>-</sup>.

462C. (S)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-  
25 fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Směs výše připraveného produktu (100 mg, 0,2 mmol) v TFA (5 ml) se míchá při pokojové  
teplotě po dobu 24 hodin a pak se koncentruje ve vakuu. Zbytek se neutralizuje nasyceným  
NaHCO<sub>3</sub> a extrahuje ethylacetátem. Purifikace chromatografií na sloupci silikagelu (1:2 hexany-  
ethylacetát) k získání požadované sloučeniny (výtěžek: 51 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  
30 DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,75 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (septet, J = 7 Hz, 1 H), 3,21 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,30  
(s, 3H), 4,29 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1 H), 4,48 (br s, 1 H), 7,52  
(m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20  
(s, 1 H). MS (APCI+) m/z 451 (M+H)<sup>+</sup> (APCI-) m/z 485 (M+Cl)<sup>-</sup>. Analyticky vypočteno pro  
35 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 55,99; H, 4,47; N, 6,21. Zjištěno: C, 55,65; H, 4,65; N, 5,92.

#### Příklad 463

40 (R)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-  
(2H)-pyridazinon

Požadovaná látka se připraví podle postupu z příkladu 462 tak, že se vyjde z (R)-(-)-methyl-[3-  
hydroxy-2-methylpropionátu] místo z (S)-(-)-methyl-[3-hydroxy-2-methylpropionátu] (výtě-  
žek: 65 mg, 61 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,75 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (septet, J = 7  
45 Hz, 1 H), 3,21 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,29 (dd, J = 6 Hz a 12 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 6 Hz  
a 12 Hz, 1 H), 4,49 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,91 (d, J = 9  
Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1 H). MS (APCI+) m/z 451 (M+H)<sup>+</sup> (APCI-) m/z 485  
(M+Cl)<sup>-</sup>. Analyticky vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 55,99; H, 4,47; N, 6,21. Zjištěno: C,  
55,62; H, 4,52; N, 6,06.

50

#### Příklad 464

(S)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3-  
(2H)-pyridazinon

Do roztoku (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinonu z příkladu 462 (450 mg, 0,9 mmol) a DBAD (207 mg, 0,9 mmol) v THF (25 ml) při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  se přidá po kapkách roztok 1 M lithium bis(trimethylsilyl)amid v THF (3 ml, 3 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  po dobu 2 hodin. Směs se zahřeje na pokojovou teplotu a přidá se 1N NaOH (5 ml, 5 mmol). Po 12 hodinách při pokojové teplotě se přidá trihydrát acetátu sodného (2,76 g, 20 mmol) a  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) a hydroxylamin-O-sulfonovou kyselinou (2 g, 15 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Produkt se extrahuje ethylacetátem a purifikuje se chromatografií na sloupci silikagelu (1:2 hexany-ethylacetát) k získání požadovaného meziprojektu (výtěžek: 160 mg, 35%). MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 508 (M+H)<sup>+</sup> (APCI<sup>-</sup>) m/z 542 (M+Cl)<sup>-</sup>.

K výše připravenému meziprojektu se přidá TFA (5 ml) a výsledný roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 24 hodin. Odstraní se TFA ve vakuu a zbytek se neutralizuje nasyceným  $\text{NaHCO}_3$  a extrahuje se ethylacetátem. Organický extrakt se suší nad  $\text{MgSO}_4$  a filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (1:2 hexany-ethylacetát) k získání požadované sloučeniny (výtěžek: 50 mg, 33%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (sextet, J = 7 Hz, 1 H), 3,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz, 1 H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7,51 (m, 3H), 7,61 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1 H). MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 452 (M+H)<sup>+</sup> (APCI<sup>-</sup>) m/z 486 (M+Cl)<sup>-</sup>.

#### Příklad 465

(R)-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 464 tak, že se vyjde z (R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu místo z (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (výtěžek: 30 mg, 20%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (sextet (J = 7 Hz, 1 H), 3,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 6 Hz a 12 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 6 Hz a 12 Hz, 1 H); 4,50 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7,51 (m, 3H), 7,61 (m, 1 H), 7,80 (m, 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1 H): MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 452 (M+H)<sup>+</sup>; (APCI<sup>-</sup>) m/z 486 (M+Cl)<sup>-</sup>. Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 53,21; H, 4,24; N, 9,30. Zjištěno: C, 53,45; H, 5,53; N, 9,50.

#### Stanovení inhibice prostaglandinu

##### 40 Aplikace a příprava sloučenin

Pro perorální aplikaci se testované sloučeniny suspendovaly v den použití ve 100% polyethylen-glykolu (PEG 400) pomocí motorizovaného homogenizéru vybaveného pistilem potaženým teflonem (TRI-R Instrument, Jamaica, NY).

45 Ke srovnání střední odezvy reagujících skupin se aplikovala analýza variance. Hodnoty procentuální inhibice uvedené v procentech se stanovovaly na základě srovnání jednotlivých středních hodnot reakcí se střední hodnotou kontrolní skupiny. Výpočet  $\text{IC}_{50}/\text{ED}_{50}$  v příslušných stanoveních byl proveden metodou lineární regrese.

##### 50 Stanovení prostaglandinu pomocí metody EIA

EIA agens pro stanovení prostaglandinu byly zakoupeny od Perseptive Diagnosis (Cambridge, MA). Hladiny prostaglandinu  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) u vymývací tekutiny byly stanoveny po té, co se vzorky sušily pod dusíkem a rekonstituovaly stanovovacím pufrem. Hladiny  $\text{PGE}_2$  při stanoveních

enzymu nebo kultivační medium buňky se měřily oproti standardům připraveným ve stejném prostředí. Při stanoveních imunochemickou metodou se postupovalo podle doporučení výrobce. EIA byla prováděna v 96 zdrojových mikrotiterových deskách (Nunc Roskilde, Denmark) a optická hustota byla měřena použitím mikrodoskového snímacího zařízení (Vmax, Molecular Devices Corp., Menlo Park, CA).

#### Stanovení lidských rekombinantních enzymů PGHS-1 a PGHS-2.

Inhibice biosyntézy prostaglandinu *in vitro* byla vyhodnocena použitím stanovení lidského rekombinantního enzymu Cox-1 (r-hu Cox-1) a enzymu Cox-2 (r-hu Cox2). Reprezentativní sloučeniny rozpuštěné v DMSO (3,3% v/v) byly preinkubovány mikrozomy z lidských rekombinantních PGHS-1 nebo PGHS-2 exprimovaných v bakulo virech/Sf9 buněčného systému (Gierse, J.K., Hauser, S.D., Creely, D.P., Koboldt, C., Rangwala, S., H., Isakson, P.C., a Seibert, K. Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of cyclooxygenase, Biochem J., 1995, 305: 479.), dohromady s kofaktory fenolem (2 mM) a hematinem (1  $\mu$ M) po dobu 60 minut před adicí 10  $\mu$ M arachidonové kyseliny. Před zhášením pomocí HCl a neutralizací NaOH běžela reakce po dobu 2,5 minuty při pokojové teplotě. Produkce PGE<sub>2</sub> za přítomnosti a absence léčiva se stanovovala pomocí EIA analýzy. EIA byla prováděna v 96 zdrojových mikrotiterových deskách (Nunc Roskilde, Denmark) a optická hustota byla měřena použitím mikrodoskového snímacího zařízení (Vmax, Molecular Devices Corp., Menlo Park, CA). EIA agens pro stanovení prostaglandinu se zakoupily od Perseptive Diagnostics (Cambridge, MA). Hladiny PGE<sub>2</sub> se měřily oproti standardům připraveným ve stejném prostředí. Při stanoveních imunochemickou metodou se postupovalo podle doporučení výrobce.

Data ilustrující inhibici biosyntézy prostaglandinu *in vitro* sloučeninami předloženého vynálezu jsou uvedena v tabulce 1. Sloučeniny jsou očíslovány podle čísla příkladu. Sloupec 2 ukazuje procentuální inhibici Cox-1 při jednotlivých mikromolárních hladinách dávek a sloupec 3 ukazuje procentuální inhibici Cox-2 při jednotlivých nanomolárních hladinách dávek. Hodnoty pro inhibici Cox-2, které jsou parentetická, indikují hodnoty IC<sub>50</sub>.

Tabulka 1

| Číslo příkladu | Inhibice RHUCX1 (%) při dávce ( $\mu$ M) | Inhibice RHUCX1 (%) při dávce ( $\mu$ M) |
|----------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| 178            | 6 při 100                                | 92 při 1,000<br>34 při 10                |
| 384            | 82 při 100<br>49 při 10                  | 99 při 1<br>78 při 0,1                   |
| 451            | 10 při 100                               | 43 při 1<br>22 při 0,1                   |
| 452            | 14 při 100                               | 15 při 1                                 |

#### Produkce PGE<sub>2</sub> indukovaná IL-1 $\beta$ u buněk WISH

Lidské amnionické buňky WISH byly kultivovány na 80% kofluenci u 48 zdrojových destiček. Po té se odstranilo růstové médium a dvakrát se promylo roztokem Gey's Balanced Salt, přidal se do buněk 5 ng IL-1 $\beta$ /ml (UBI, Lake Placid, NY) spolu nebo bez testovací sloučeniny v DMSO (0,01% v/v) v Neuman-Tytell Serumless Medium (GIBCO, Grand Island, NY). Následovalo

18 hodin inkubace k dosažení maximální indukce PGHS-2, upravené medium se odstranilo a provedlo se výše popsané stanovení obsahu PGE<sub>2</sub> EIA analýzou.

5 Buňky monocytu U937 (ATCC, Rockville, MD) se kultivovaly v podobném rázu jako buňky WISH. Po inkubaci se udržovací médium odstranilo a provedlo se výše popsané stanovení obsahu Cox-1 EIA analýzou.

10 Data ilustrující inhibici biosyntézy prostaglandinu *in vitro* sloučeninami vynálezu jsou uvedena v tabulce 2. Hodnoty U937 indikují procentuální inhibice Cox-1 při jednotlivých mikromolárních dávkách, zatímco parentetickální hodnoty indikují hodnoty IC<sub>50</sub>. Hodnoty buněk WISH indikují procentuální inhibici při jednotlivých mikromolárních dávkách, zatímco parentetickální hodnoty indikují hodnoty IC<sub>50</sub>.

#### Stanovení cyklooxygenasy-1 celé lidské destičky (HWCX)

15 Krev normálních zdravých dárců se sbírala do tub obsahujících ACD (acid citrate dextrose) jako antikoagulant. Tato krev se centrifugovala při 175 x g k připravení plasmy bohaté na destičky. Tato plasma se pak znovu centrifugovala při 100 x g ke zkulatění bílých krvinek, které opouštějí destičky v supernatantu. Supernatant se navrstvil na strukturu polštářovitěho tvaru 0,7 ml 10% hovězího sérového albuminu v Tyrodes roztoku (Gibco; Grand Island, NY) a pak se centri-

20 fugoval při 1000 x g. Výsledný supernatant z této centrifugace se pak odstranil a 11 ml Tyrodes roztoku se přidalo do zbývající kuličky destiček. Destičky se alikvotovali při 120 µl do 96 zdrojových destiček. Přidali se sloučeniny k experimentu a nechali se předem inkubovat po dobu 10 minut. Na konci této inkubace se přidal kalciový ionofor A23187 ke konečné koncentraci 8,8 µM a pokračovalo se v inkubaci po následující 10 minut. Reakce se zastavila přidáním

25 studené 6mM EDTA, inkubační směs se centrifugovala při 220 x g a supernatanty se potom analyzovaly na troboxan pomocí komerční soupravy od Cayman Chemical (Ann Arbor, MI).

Tabulka 2

| Číslo<br>příkladu | Inhibice U937 (%) při<br>dávce (µM) | Inhibice HWPX (%)<br>při dávce (µM) | Inhibice WISH (%)<br>při dávce (µM) |
|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 451               |                                     | (25,6)                              | (0,15)                              |
| 452               |                                     |                                     | 56 při 1<br>1 při 0,1               |

30

#### Carrageenanem indukovaný edém tlapky (CPE) u krys

Edém zadních tlapek se indukuje u samčích krys jak je uvedeno ve Winter *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 111, 544. Samčím Sprague-Dawley krysám vážícím od 170 do 190 g se aplikují testované sloučeniny perorálně 1 hodinu před subplantární injekcí 0,1 ml 1% carrageenanu sodného (lambda carrageenan, Sigam Chemical Co., St. Louis, MO) do pravé zadní tlapky.

35 Objemy (ml) pravé zadní tlapky se měří bezprostředně po injekci carrageenanu pro měření objemů základní linie se použilo pletysmografu (Buxco Electronics, Inc. Troy, NY). Po 3 hodinách od injekce carrageenanu se přeměří pravá tlapka a vypočte se pro každou krys edém tlapky odečtením nulového čtecího času od 3 hodin. Data jsou uvedena v procentech střední inhibice +/- SEM. Statistický význam výsledků se analyzuje Dunnettsovým mnohočetným srovnávacím

40 testem, kde p<0,05 se považuje za statisticky významné.

#### Model krysí pleurální inflamace indukované carrageenanem

45 Pleurální inflamace se indukovala u samců Sprague-Dawley krys adrenaletomizovaných podle způsobu uvedeného v Vinegar *et al.*, *Fed. Proc.* 1976, 35, 2447-2456. Zvířatům byly aplikovány

testovací sloučeniny perorálně, 30 minut před intrapleurální injekcí 2% lambda carrageenanu (Sigma Chemical Co., St. Louis MO). Po 4 hodinách se zvířatům provedla euthanázie a výplach pleurální kavity ledově studeným fyziologickým roztokem. Vyplachovací tekutina se pak přidala do dvou objemů ledově studeného methanolu (konečná koncentrace methanolu 66%) k lyzování buněk a precipitaci proteinu. Eikosanoidy se stanovily výše popsanou EIA analýzou.

Data ilustrující inhibici biosyntézy prostaglandinu sloučeninami předloženého vynálezu jsou uvedena v tabulce 3. Uvedené hodnoty jsou procentuální inhibice při 10 miligramech na kilogram tělesné hmotnosti.

Model carrageenanem indukovaných vzduchových váček (CAP), při kterých dochází k biosyntéze prostagladinu

Vzduchové váčky se tvoří v zádech samčích Sprague–Dawley krys injekcí 20 ml sterilního vzduchu ve dni 0. Po 3 dnech se váčky znovu nafouknou další dávkou 10 ml sterilního vzduchu. V 7 den se injektuje 1 ml fyziologického roztoku obsahujícího 0,2% lambda carrageenan (Sigma Chemical Co.) do váček k indukování zánětlivé reakce, která je charakterizována uvolňováním prostaglandinu. Testované sloučeniny jsou dávkovány od 0,1 do 10 mg/kg 30 minut před carrageenanem. Po 4 hodinách se carrageenanem injektovaný váček vymyl a hladiny prostaglandinu se stanovovaly metodou imuno stanovení enzymu použitím komerčně dostupnými soustavami. Procentuální inhibice byly vypočteny srovnáním odezev u zvířat, kterým bylo aplikováno vehikulum, oproti těm, kterým byly aplikovány sloučeniny. Hodnoty pro inhibici Cox-2, které jsou parentetickální, indikují hodnoty ED<sub>50</sub>.

Data ilustrující inhibici biosyntézy prostaglandinu *in vivo* sloučeninami předloženého vynálezu jsou uvedena v tabulce 3. Uvedené hodnoty jsou procentuální inhibice při 10 miligramech na kilogram tělesné hmotnosti pro CIP a CPE testy a při 3 miligramech na kilogram tělesné hmotnosti pro CAP testy.

Tabulka 3

| Číslo<br>příkladu | Inhibice CIP(%) při<br>10 mpk | Inhibice CPE(%) při<br>10 mpk | Inhibice CAP(%)<br>při 3 mpk |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 384/33            | 51                            | 15                            | 51                           |
| 451               |                               |                               | 80,5<br>ED <sub>50</sub> = 1 |
| 452               |                               |                               | 71                           |

#### Farmaceutické přípravky

Předložený vynález také poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeniny předloženého vynálezu formulované společně s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči. Farmaceutické přípravky předloženého vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny předloženého vynálezu formulované dohromady s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči. Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“, jak je používán zde, znamená netoxickou, inertní pevnou látku, polopevnou látku nebo tekuté plnivo, ředící roztok, opouzdřenou látku nebo pomocnou formulaci jakéhokoli typu. Příklady látek, které mohou být podávány jako farmaceuticky přijatelné nosiče, jsou cukry jako laktosa, glukosa a sacharosa; škroby takové jako kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty takové jako natriumkarboxymethylcelulóza, ethylcelulóza a acetát celulosy; traganth rozdrčený na prášek; slad; želatina;

mastek; excipienty takové jako kakaové máslo a čípky z vosku; oleje takové jako arašídový olej, bavlníkový olej; šafránový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuřičný olej a sójový olej; glykoly; takové jako propylenglykol; estery takové jako ethyloléat a ethyllaurát; agar; pufrující činidla taková jako hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý; alginová kyselina; vodu neobsahující pyrogen; izotonický fyziologický roztok; Ringerův roztok; ethylalkohol a fosfátové pufrovací roztoky jakož i jiné netoxické, slučitelná maziva taková jako natriumlaurylsulfát a stearát horečnatý, jakož i barvicí agens, rozpojovací prostředky, prostředky, které vytvářejí povlak, přisilující prostředky, prostředky vytvářející chuť a prostředky uvolňující vonné látky, ochranné prostředky, v přípravcích mohou být také přítomny antioxidační přípravky, podle úsudků a postupů dobře známých v oboru. Farmaceutické přípravky tohoto vynálezu mohou být aplikovány lidem a jiným zvířatům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisterálně, intravaginálně, intraperitoneálně, místně (zásypy, mastmi, kapkami), buálně nebo jako perorální nebo nazální spreje.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při ošetření různých chorob nebo stavů onemocnění takových jako zánětlivá onemocnění, dysmenorea, astma, předčasné porodní stahy, adheze a určité pánevní adheze, osteoporóza a spondylitida ztuhnutí kloubu. Současné léčiva Ltd, ID Patent Past Alert, AG16, 9.5.1997.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při ošetření karcinomů a zvláště karcinomu tlustého střeva. Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 3336–3340, 1997.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování farmaceutických přípravků pro inhibici biosyntézy prostagladinu obsahujících terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo prekurzor a farmaceuticky přijatelný nosič.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování farmaceutických přípravků pro inhibici biosyntézy prostagladinu obsahujících terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo prekurzor a farmaceuticky přijatelný nosič.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování farmaceutických přípravků pro inhibici biosyntézy prostagladinu obsahujících terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (III) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo prekurzor a farmaceuticky přijatelný nosič.

Navíc sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování způsobu pro inhibici biosyntézy prostaglandinu zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo prekurzor.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování způsobu pro inhibici biosyntézy prostaglandinu zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo prekurzor.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování způsobu pro inhibici biosyntézy prostaglandinu zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (III) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo prekurzor.

Navíc sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování způsobu pro ošetření bolesti, horečky, zánětu, revmatické artritidy, osteoartritidy, adheze a karcinomu zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (I).

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování způsobu pro ošetření bolesti, horečky, zánětu, revmatické artritidy, osteoartritidy, adheze a karcinomu zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (II).

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi užitečné při poskytování způsobu pro ošetření bolesti, horečky, zánětu, revmatické artritidy, osteoartritidy, adheze a karcinomu zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (III).

Formy tekuté dávky pro perorální aplikaci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin, formy tekuté dávky mohou obsahovat inertní ředící roztoky běžně používané v oboru takové jako například voda nebo jiné rozpouštědla, solubilizující agens a emulgátory takové jako ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkové, podzemnice olejné, kukuřičné, zárodečné, olivové, ricinové a sezamové oleje, apod.), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi. Ve srovnání s inertními ředícími roztoky, perorální přípravky mohou také zahrnovat adjuvans takové jako detergenty, emulgátory a suspenzační prostředky, přislažující prostředky, prostředky vytvářející chuť a prostředky uvolňující vonné látky.

Injikovatelné přípravky takové jako např. sterilní injikovatelné vodné nebo olejnaté suspenze mohou být formulovány, v rámci technik známých v oboru, použitím vhodných detergentů dispergujících a suspenzačních prostředků. Sterilní injikovatelné přípravky mohou být také sterilní injikovatelné roztoky, suspenze nebo emulze v netoxických parenterálně vhodných ředících roztocích nebo rozpouštědlech jako např. roztok v 1,3-butandiolu. Mezi vhodné vehikula a rozpouštědla, která mohou být použita, patří voda, Ringerův roztok, izotonický roztok chloridu sodného, apod. Navíc sterilní, pevné oleje jsou konvenčně používány jako rozpouštědla nebo suspenzační médium. Pro tento účel může být používán jakýkoliv nedráždivý pevný olej včetně syntetických monoglyceridů nebo diglyceridů. Navíc mastné kyseliny takové jako olejová kyselina jsou používány při přípravě injikovatelných přípravků.

Injikovatelné formulace mohou být sterilizovány jakoukoliv metodou známou v oboru např. filtrací přes bakteriálně-zadržující filtr nebo vložení sterilizujícího agens ve formě sterilních pevných přípravků, které mohou být rozpuštěny nebo dispergovány před použitím ve sterilní vodě nebo jiném sterilním, injikovatelném prostředku.

Aby se prodloužil efekt léku, je často žádoucí zadržet absorpci léku při podkožní a intramuskulární injekci. Toto může být docíleno použitím tekutých suspenzí krystalických nebo amorfních látek se špatnou rozpustností ve vodě. Míra absorpce léku, pak závisí na jeho míře rozpouštění, která může záviset na krystalické velikosti a krystalické formě. Jiným způsobem je pomalejší absorpce parenterálně aplikované formy léku docíleno rozpouštěním nebo suspenzací léku v olejovém vehikulu. Injikovatelné depotní formy jsou vyrobeny formováním mikropouzdržených maticí léku v biologicky degradovatelných polymerech takových jako polyaktid-polyglykolid. Míra uvolňování léku může být ovládána v závislosti na poměru léku ku polymeru a původu jednotlivých používaných polymerů. Příklady dalších biologicky degradovatelných polymerů zahrnují poly(orthoestery) a poly(anhydridy). Depotní injikovatelné formulace jsou také připravovány zadržováním léku v lipozómech nebo mikroemulzích, které jsou slučitelné s tkáněmi těla.

Přípravky pro rektální nebo vaginální aplikaci jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny namícháním sloučenin tohoto vynálezu s vhodnými nedráždivými excipienty nebo nosiči takovými jako kakaové máslo, polyethylenglykol nebo čípky z vosku, které jsou pevné při pokojové

teplotě, ale tekuté při teplotě těla a proto roztají v konečniku nebo vaginální kavitě a uvolní tak aktivní sloučeninu.

Formy pevné dávky pro perorální aplikaci zahrnují kapsle, tabletky, pilulky, zásypy a granule. V takovýchto pevných dávkovacích formách je aktivní sloučenina obvykle míchána s alespoň jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem takovým jako citrát sodný nebo fosforečnan divápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnidly jako například škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina orthokřemičitá, b) pojivky takovými jako například karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a klovatina, c) zvlhčovacími prostředky takovými jako například glycerol, d) dezintegrujícími prostředky takovými jako například agar-agar, uhlíčan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, určité silikáty a uhlíčan vápenatý, e) inhibitory roztoků takovými jako například parafin, f) akcelerátory absorpce takovými jako například kvarterní amoniové sloučeniny, g) detergenty takovými jako například cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) adsorbenty takovými jako například kaolin a bentonitový kaolin a (i) mazivky jako například mastek, stearát vápenatý, stearát horečnatý, pevné polyethylenglykoly, natriumlaurylsulfát a jejich směsi. V případě kapslí, tabletek a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens.

Pevné přípravky podobného typu mohou být také upotřebeny jako plnidla v lehce naplněných a hustě naplněných želatinových kapslích použitím takových excipientů jako laktóza nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykolů, které mají vysokou relativní molekulovou hmotnost.

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikrozapouzdřené formě s jedním nebo více shora uvedenými nosiči. Formy pevné dávky takové jako tabletky, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdrů takovými jako enterické povlaky, povlaky kontrolující uvolňování a s jinými povlaky dobře známými v oboru farmaceutických formulací. V takovýchto dávkovacích formách může být aktivní sloučenina přimíchána s alespoň jedním inertním ředícím roztokem takovým jako škrob, laktóza nebo sacharóza. Takové dávkovací formy mohou také obsahovat, což je normální praxe, další látky jiné než inertní ředící roztoky např. tabletující lubrikanty a jiné tabletující entity takové jako stearát horečnatý a mikrokrytalická celuloza. V případě kapslí, tabletek a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens, případně obsahovat zakalující agens a mohou také být prosty takových přípravků, které uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složky v určité části intestinálního traktu, případně do jisté míry zpožděné. Příklady zalitých přípravků, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Formy dávky pro místní nebo transdermální aplikaci sloučeniny tohoto vynálezu dále zahrnují masti, pasty, krémy, tekuté formy ke zevnímu použití, gely, zásypy, roztoky, spreje, inhalační prostředky nebo náplasti. Účinná složka je přimíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným ochranným prostředkem nebo pufrům podle potřeby. Oftalmické formulace, ušní kapky, oční masti, zásypy a roztoky jsou také zamýšleny v rozsahu předloženého vynálezu.

Masti, pasty, krémy a gely mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny tohoto vynálezu, excipienty takové jako zvířecí a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škroby, traganth, deriváty celulosy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu orthokřemičitou, mastek, oxid zinečnatý nebo jejich směsi.

Zásypy a spreje mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny tohoto vynálezu, excipienty takové jako laktosa, masteky, kyselinu orthokřemičitou, hydroxid hlinitý, silikát vápenatý a polyamidový prášek nebo směsi těchto látek. Spreje mohou dále obsahovat obvyklé propelenty takové jako chlorfluoruhlovodíky.

Transdermální náplasti mají navíc výhodu v tom, že poskytují přesné dodání sloučeniny do těla. Takové dávkovací formy mohou být vytvořeny rozpuštěním nebo dispergováním sloučeniny ve vhodném médiu. Ty entity, které zvyšují absorpci, mohou být používány ke zvýšení proudění

sloučeniny přes pokožku. Míra zvýšení může být ovládána buď kontrolováním membrány a nebo dispergováním sloučeniny v polymerní matrici nebo gelu.

Podle způsobů ošetření předloženého vynálezu jsou pacienti nebo savci ošetřeni aplikováním terapeuticky účinného množství sloučeniny vynálezu v takových množstvích a v takovou dobu, které jsou nezbytně nutné k dosažení požadovaného výsledku. Termínem „terapeuticky účinné množství“ sloučeniny vynálezu se myslí dostačující množství sloučeniny vynálezu k dosažení požadovaného zmírnění negativního stavu v rozumném poměru užitek/riziko použitelné k jakémukoliv lékařskému ošetření. Nicméně bude srozuměno, že celkové denní užívání sloučenin a přípravků předloženého vynálezu záleží na rozhodnutí ošetřujícího lékaře (důkladném lékařském úsudku). Specifická terapeuticky účinná hladina dávky pro jakéhokoliv jednotlivého pacienta bude záviset na různých faktorech zahrnujících poruchu, která je ošetřována a sílu této poruchy; aktivitu používané specifické sloučeniny; používání specifického přípravku; věku, tělesné váze, celkovém zdraví, pohlaví a životosprávě pacienta; době aplikace, způsobu aplikace a míře exkrece používané specifické sloučeniny; době trvání ošetření; léků používaných v kombinaci nebo ve shodě s používanou specifickou sloučeninou; a podobných faktorech dobře známých v lékařské praxi.

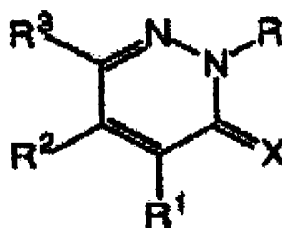
Celková denní dávka sloučenin předloženého vynálezu aplikovaná lidem nebo jiným savcům v jediné nebo v rozdělených dávkách může být v množstvích např. od 0,001 do asi 1000 mg/kg tělesné hmotnosti denně nebo preferovanější je od 0,1 do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti pro perorální aplikaci 0,01 do asi 10 mg/kg pro parenterální aplikaci denně. Přípravky v jedinné dávce mohou obsahovat množství nebo části těchto množství k vytvoření denní dávky.

Množství aktivní složky, které může být kombinováno s látkami nosiče k vytvoření jedinné dávkovací formy bude variabilně záviset na ošetřovaném hostiteli a jednotlivém způsobu aplikace.

Agens, která jsou požadována pro syntézu sloučeniny předloženého vynálezu, jsou snadno komerčně dostupná u např. Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI, USA); Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA); a 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 and Bauer (Waterbury, CT. 06708). Sloučeniny, které nejsou komerčně dostupné, mohou být připraveny použitím známých způsobů z chemické literatury.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Arylpyridazinonová sloučenina obecného vzorce I.



(I),

kde

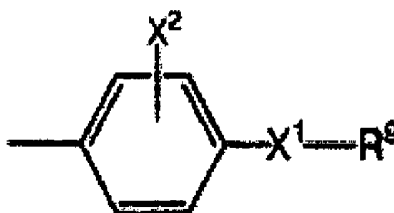
substituent X je O,

substituent R je aromatický kruh mající 6 atomů uhlíku, který je nesubstituován nebo substituován jedním nebo dvěma atomy fluoru,

substituent R<sup>1</sup> je hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>alkoxy skupina,

5 substituent R<sup>3</sup> je vodík, a

substituent R<sup>2</sup> je



kde

substituent X<sup>1</sup> je -SO<sub>2</sub>-,

10 substituent R<sup>9</sup> je vybrán ze skupiny sestávající z C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkylu a amino skupiny;

substituent X<sup>2</sup> je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku a halogenu;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její ester C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alifatické karboxylové kyseliny.

**2.** Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, kde

15 substituent X<sup>1</sup> je -SO<sub>2</sub>-,

substituent R<sup>9</sup> je vybrán ze skupiny sestávající z methylu a amino skupiny;

substituent X<sup>2</sup> je vodík;

substituent X je O;

substituent R je vybrán ze skupiny sestávající z 3,4-difluorfenylu a 4-fluorfenylu;

20 substituent R<sup>1</sup> je vybrán ze skupiny sestávající z 2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy skupiny, 3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy skupiny a 3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy skupiny a

substituent R<sup>3</sup> je vodík;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její ester C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alifatické karboxylové kyseliny.

25 **3.** Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny sestávající z:

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;

2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

30 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;

(R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

35 (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

(R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;

(S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její ester C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alifatické karboxylové kyseliny.

- 5     4. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její ester C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alifatické karboxylové kyseliny.

- 10    5. Farmaceutická kompozice pro inhibici biosyntézy prostaglandinu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

6. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro inhibici biosyntézy prostaglandinu.

- 15    7. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, horečky, zánětu, revmatické artritidy, osteoartritidy, srůstů a karcinomu.

---

Konec dokumentu

---