

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVĚHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-1481**
(22) Přihlášeno: **27.10.1999**
(30) Právo přednosti: **27.10.1998** US **1998/179605**
03.03.1999 US **1999/261872**
23.04.1999 US **1999/298490**
27.10.1999 US **1999/427768**
(40) Zveřejněno: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)
(47) Uděleno: **07.05.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **17.06.2009**
(Věstník č. 24/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/US1999/025234**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/024719**

(11) Číslo dokumentu:

300 570

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 237/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 98/41511; WO 99/10331.

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

(72) Původce:
Black Lawrence A., Libertyville, IL, US
Basha Anwer, Lake Forrest, IL, US
Kolasa Teodozj, Lake Villa, IL, US
Kort Michael E., Lake Bluff, IL, US
Liu Huaqing, Buffalo Grove, IL, US
McCarty Catherine M., Highland Park, IL, US
Patel Meena V., Chicago, IL, US
Rohde Jeffrey J., Evanston, IL, US
Coghlan Michael J., Grayslake, IL, US
Stewart Andrew O., Libertyville, IL, US

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

(54) Název vynálezu:
**Inhibitory biosyntézy prostaglandin
endoperoxid H synthasy**

(57) Anotace:
Předložený vynález popisuje sloučeniny pyridazinonu, které jsou inhibitory cyklooxygenasy (COX), zejména jsou selektivními inhibitory cyklooxygenasy-2 (Cox-2). Cox-2 je indukovatelná izoforma související se zánětem na rozdíl od konstitutivní izoformy, cyklooxygenasy-1 (Cox-1), která je důležitým "udržujícím" enzymem v mnoha tkáních, včetně gastrointestinálního traktu (GI) a ledvin. Selektivita těchto sloučenin pro Cox-2 minimalizuje nežádoucí vedlejší účinky GI a renální oblasti, které jsou u běžně prodáváných, nesteroidních, protizánětlivých léčiv (NSAID). Farmaceutická kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny a farmaceuticky přijatelný nosič. Použití této sloučeniny pro výrobu léčiva pro inhibici biosyntézy prostaglandinu u savce při potřebě takového ošetření. Použití sloučeniny pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, horečky, zánětu, revmatické artritidy, osteoartritidy, adheze a karcinomu.

CZ 300570 B6

Inhibitory biosyntézy prostaglandin endoperoxid H synthasy

Oblast techniky

Předložený vynález popisuje nové sloučeniny pyridazinonu, které jsou účinné při ošetření onemocnění způsobených cyklooxygenasou-2. Zejména tento vynález popisuje způsob inhibice biosyntézy prostaglandinů, zejména pak indukovanou proteinem prostaglandin endoperoxid H synthasou (PGHS-2, cyklooxygenasa-2, COX-2).

Dosavadní stav techniky

Prostaglandiny jsou velice účinné látky, které mají nejrůznější biologické účinky pohybující se v nanomolárních až pikomolárních koncentracích. Objevení dvou forem prostaglandin endoperoxid H synthasy, izoenzymů PGHS-1 a PGHS-2, které katalyzují oxidaci arachidonové kyseliny, čímž dochází k biosyntéze prostaglandinů, vedlo k obnovení výzkumu ve fyziologii a patofyziologii k vyjasnění úlohy těchto dvou izoenzymů. Ukázalo se, že tyto izoenzymy mají rozdílné genové regulace a reprezentují odlišné způsoby biosyntézy prostaglandinů. Způsob biosyntézy PGHS-1 se vyskytuje konstitutivně ve většině typů buněk, což odpovídá produkci prostaglandinů, které regulují akutní stavy při vaskulární homeostázi a mají význam při uchování žaludečních a renálních funkcí v normálním stavu. Způsob biosyntézy PGHS-2 zahrnuje indukci mechanismů souvisejících s inflamací, mitogenezi a fenoménem ovulace.

Inhibitory prostaglandinů se mohou užívat při bolestech, horečkách, zánětech a také v různých dalších terapiích, např. při ošetření revmatické artritidy a osteoartritidy. Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID), např. ibuprofen, naproxen a fenamaty, inhibují oba izoenzymy. Inhibice konstitutivního enzymu PGHS-1 má vedlejší účinky v gastrointestinální oblasti, včetně vředů, krvácení a výskytu renálních problémů s chronickou terapií. Inhibitory indukovaného izoenzymu PGHS-2 mohou mít protizánětlivou aktivitu bez vedlejších účinků inhibitorů PGHS-1.

Problém vedlejších účinků spojených s aplikací NSAID nebyl v minulosti nikdy dořešen. Při pokusech k minimalizování toxického účinku v žaludeční oblasti byly zkoušeny tablety s enterickými povlaky a společné aplikování s misoprostolem, derivátem prostaglandinu. Z výše uvedeného je zřejmé, že objevení sloučenin, které budou selektivními inhibitory indukovaného izoenzymu PGHS-2, bude velice výhodné.

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

Podstata vynálezu

Předložený vynález popisuje sloučeniny pyridazinonu, které jsou selektivními inhibitory cyklooxygenasy-2 (COX-2). Sloučeniny podle předloženého vynálezu můžou být vybrány ze skupiny sestávající z následujících sloučenin:

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

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

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

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

- 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 5 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 10 2-(4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 15 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 20 2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-fluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 25 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 30 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 35 (S)-2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (R)-2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (S)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 40 (S)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (R)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

- (R)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (S)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;
- 5 (S)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (R)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;
- 10 (R)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 15 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 20 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;
- 25 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-[(3-trifluormethyl)fenyl]-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 30 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon; a
- 2-[(3-trifluormethyl)fenyl]-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 35 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž vybrány ze skupiny sestávající z následujících sloučenin:

- 40 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

(S)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

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

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

10 (R)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon;

15 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž vybrány ze skupiny sestávající z následujících sloučenin:

20 N-[[4-[2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]-fenyl]sulfonyl]acetamid;

sodná sůl N-[[4-[2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

N-[[4-[2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid;

25 sodná sůl N-[[4-[2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid;

30 sodná sůl N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

N-[[4-[2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid;

sodná sůl N-[[4-[2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

35 N-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid;

sodná sůl N-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

40 N-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid; a

sodná sůl N-[[4-[2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

Jiné provedení předloženého vynálezu se týká farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinné množství jedné ze sloučenin uvedených výše nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem pro inhibici biosyntézy prostaglandinu.

- 5 Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné při způsobu inhibice biosyntézy prostaglandinu zahrnující aplikaci terapeuticky účinné množství sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru.

10 Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné při ošetření bolesti, horečky, zánětu, revmatické artritidy, osteoartritidy, adheze a rakoviny zahrnující aplikaci terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru.

V dalším výhodném provedení popisuje předložený vynález 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon EMBED nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo ester.

15 Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být používány ve formě solí odvozených od anorganických nebo organických kyselin. Tyto soli zahrnují, ale není to nikterak limitováno, následující: acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, bisulfát, butyrát, kamfrát, kafrosulfonát, diglukonát, cyklopentanpropionát, dodecylsulfát, ethansulfonát, glukohexanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 20 2-hydroxy-ethansulfonát, laktát, malát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thiokyanát, *p*-toluensulfonát a undekanoát. Také skupiny obsahují bazický dusík mohou být kvarternizovány takovými agens jako jsou např. nižší alkyhalogenidy, např. methylchlorid, ethylchlorid, 25 propylchlorid a butylchlorid, bromid a jodid; dialkylsulfáty, např. dimethyl, diethyl, dibutyl a diamylsulfáty, halogenidy s dlouhými řetězci, např. decylchlorid, laurylchlorid, myristylchlorid a stearylchlorid, bromid a jodid, aralkylhalogenidy, např. benzylbromid a fenethylbromid a další. Díky tomu jsou získány ve vodě nebo v oleji rozpustné či dispergovatelné produkty.

30 Příklady kyselin, které mohou být použity k přípravě farmaceuticky přijatelných adičních solí kyselin zahrnují následující anorganické kyseliny, chlorovodíkové, sírová, fosforečná kyselina a organické kyseliny, oxalová, maleinová, sukcinová a citrónová kyselina.

35 Adiční soli s bázi mohou být připraveny *in situ* během konečné izolace a čištění sloučenin vzorců I nebo odděleně reakcí karboxylové kyseliny s vhodnou bází, např. hydroxidem, uhličitánem nebo hydrogenuhlíčitánem farmaceuticky přijatelného kationtu kovu nebo s amoniakem nebo s organickým primárním, sekundárním nebo terciárním aminem. Takové farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, ale není to nikterak limitováno, kationty alkalických kovů a kovů alkalických 40 zemín, např. soli sodíku, lithia, draslíku, vápníku, hořčíku, hliníku, apod., jakož i netoxické kationty amonné, kvaterně amonné, aminu včetně, ale není to nikterak limitováno, amoniak, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamin, dimethylamin, trimethylamin, triethylamin, ethylamin, apod. Jiné reprezentativní organické aminy použitelné pro tvorbu adičních solí s bázi zahrnují diethylamin, ethylendiamin, ethanolamin, diethanolamin, piperazin, apod.

45 Termín „farmaceuticky přijatelný ester“, jak je používán zde, se vztahuje na estery, které hydrolyzují *in vivo* a zahrnuje ty estery, které se ochotně odstupují v lidském těle a opustí výchozí sloučeninu nebo sůl této sloučeniny. Vhodné esterové skupiny zahrnují např. skupiny odvozené od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zejména alkanové, alkenové, cykloalkanové a alkandiové kyseliny, ve kterých každá část alkylu nebo alkenylu má výhodně ne 50 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 proléčiva sloučenin předloženého vynálezu, které jsou v rozsahu lékařského posouzení vhodné pro použití

při kontaktu s lidskou tkání a tkání nižších zvířat a nezpůsobují toxicitu, iritaci, alergické reakce, apod. a úměrné rozumnému poměru benefit/riziko a účinné pro jejich zamýšlené užití, jakož i možné formy zwitterionu, tam kde je to možné, sloučenin vynálezu.

- 5 Termín „proléčivo“, jak je používán zde, se vztahuje na sloučeninu, která se rychle transformuje in vivo na výchozí sloučeninu výše uvedeného vzorce např. hydrolýzou 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.

- 10 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 následnou separací jako např. konverzí na směs diastereoizomerů a
15 následnou separací rekrystalizací nebo chromatografickými technikami nebo přímou separací optických enantiomerů na chirálních chromatografických sloupcích. Jednotlivé výchozí sloučeniny jsou buď komerčně dostupné, a nebo jsou připraveny způsoby uvedenými níže a štěpeny na enantiomery technikami dobře známými v oboru organické chemie.

- 20 Předložený vynález popisuje sloučeniny pyridazinonu, které jsou inhibitory cyklooxygenasy (COX) a jsou selektivními inhibitory cyklooxygenasy-2 (COX-2), COX-2 je indukovatelná izoforma související se zánětem jako opozice proti konstitutivní izoformě cyklooxygenasy-1 (COX-1), která je důležitým „udržujícím“ enzymem v mnoha tkáních, včetně gastrointestinálního traktu (GI) a ledvin.

25

Příklady provedení vynálezu

Zkratky

30

Následující zkratky používané v popisné části a přiložených patentových nárocích jsou:

- ACD pro kyselý citrát dextrosy, CAP pro karagenem indukované vzduchové váčky, při kterých vzniká prostaglandin, CIP pro model kryší karagenem indukované pleurální inflamace, COX-2
35 pro cyklooxygenasu-2, CPE pro karagenem indukovaný kryší edém paciček, DBAD pro di-*t*-butylazodikarboxylát, DEAD pro diethylazodikarboxylát, DIAD pro diisopropylazodikarboxylát, DMAP pro 4-(dimethylamino)pyridin, DME pro 1,2-dimethoxyethan, DMF pro *N,N*-dimethylformamid, DMSO pro dimethylsulfoxid, EDTA pro ethylendiamintetraoctovou kyselinu, EIA pro imunochemické stanovení enzymu, FAB pro ionizaci ostřelováním rychlými atomy, GI pro gastrointestinální, HMDS, lithium nebo Li HMDS pro 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazid lithný, HWPX pro celou lidskou destičku Cyclooxygenasy-1, MCPBA pro metachlorperoxybenzoovou kyselinu, NSAID pro nesteroidní protizánětlivé léčiva, PEG 400 pro polyethylenglykol, PGE₂ pro prostaglandin E₂, PGHS pro prostaglandin endoperoxid H synthasu, RHUCX1 pro rekombinantní lidskou cyklooxygenasu-1, RHUCX2 pro rekombinantní lidskou
40 cyklooxygenasu-2, r-hu Cox1 pro rekombinantní lidskou cyklooxygenasu Cox-1, TEA pro triethylamin, TFA pro trifluoroctovou kyselinu a THF pro tetrahydrofuran a WISH pro lidskou anionickou celobuněčnou cyklooxygenasu-2.

- 50 Příklad 1 (referenční příklad)

2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-methoxy-3(2*H*)-pyridazinon

Do směsi 2-benzyl-5-methoxy-4-brom-3(2*H*)-pyridazinonu, připravené podle způsobu z příkladu (S. Cho *et al.*, popsáné v *J. Het. Chem.*, (1996), 33, 1579-1582), (2,94 g; 10 mmol),

4-fluorbenzenborité kyseliny (1,54 g; 11 mmol) a CsF (3,04 g; 22 mmol) v 25 ml bezvodého DME pod atmosférou N₂ se přidá Pd(Ph₃P)₄ (347 mg, 0,3 mmol). Po přidání se směs zahřívá při refluxu (100 °C) po dobu 18 hodin. Směs se koncentruje ve vakuu a zbytek rozdělí mezi ethylacetátovou a vodnou vrstvou. Acetátová vrstva se promyje solankou, suší síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Zbytek ve formě pevné látky se suspenduje ve směsi ethyletheru a hexanů a filtruje, čímž se získá produkt ve formě pevné látky (výtěžek: 3,1 g; asi 100 %; > 95% čistota).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,90 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,09 (t, J = 9 Hz, 2H), 3,71 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,91 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 311 (M+H)⁺, 328 (M+NH₄)⁺.

10 Příklad 2 (referenční příklad)

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

Produkt z příkladu 1 (1,24 g; 4 mmol) ve 20 ml octové kyseliny se nechá reagovat s vodným roztokem 48% HBr (25 ml). Směs se zahřívá při refluxu po dobu 5 až asi 8 hodin (TLC). Směs se koncentruje ve vakuu. Produkt se rozpustí v ethylacetátu, promyje 10% hydrogenuhlíčanem, solankou a koncentruje ve vakuu. Zbytek se promyje směsí diethyletheru a hexanů (2:1) a pevná látka se filtruje, čímž se získá téměř čistý produkt (výtěžek: 1,16 g; 98 %).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,24 (2H), 7,21 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,55 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 11,31 (br s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 296 (M+H)⁺, 314 (M+NH₄)⁺.

20 Příklad 3 (referenční příklad)

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

Roztok produktu z příkladu 2, (89 mg, 0,3 mmol) ve 2,5 ml bezvodého pyridinu pod atmosférou N₂ a při udržované teplotě 0 °C se nechá po kapkách reagovat s anhydridem kyseliny triflové (Tf₂O; 0,06 ml; 0,32 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 5 minut a při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. (kvůli dosažení dobrých výsledků by měly být pyridin a Tf₂O čisté. Někdy je třeba k dokončení reakce přidat další množství Tf₂O). Směs se pak nalije do studeného roztoku citronové kyseliny a extrahuje ethylacetátem, čímž se získá téměř čistý produkt (výtěžek: 127 mg, asi 99 %).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,34 (s, 2H), 7,35 (m, 7H), 7,60 (m, 2H), 8,48 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 429 (M+H)⁺, 446 (M+NH₄)⁺.

Příklad 4 (referenční příklad)

35 2-Benzyl-4-(4-fluorfenyl)-5-[4-(methylthio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Směs produkt z příkladu 3, (154 mg, 0,36 mmol), 4-(methylthio)benzenboritá kyselina (67 mg, 0,4 mmol), Et₃N (0,11 mmol; 0,8 mmol) a Pd(Ph₃P)₄ (30 mg, 0,025 mmol) v 15 ml toluenu se zahřívá při refluxu (100 °C) po dobu 45 minut. Směs se koncentruje ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu směsí hexanů a ethylacetátu (3:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (výtěžek: 98 mg, 68 %).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,47 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,98 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,86 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 403 (M+H)⁺, 420 (M+NH₄)⁺.

45 Příklad 5 (referenční příklad)

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

Do roztoku produktu z příkladu 4 (140 mg, 0,348 mmol) v 10 ml CH₂Cl₂ při teplotě 0 °C se přidá peroctová kyselina (CH₃COOOH; 0,5 ml; 30%). Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 90 minut. Dichlormethan se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje 10%

NaHCO₃ a solankou. Ethylacetát se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu směsí CH₂Cl₂ a diethyletheru (19:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (výtěžek: 130 mg, 86 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,04 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,55 (m, 2H), 7,86 (m, 3H). MS (DCI/NH₃) m/z 434 (M+H)⁺, 452 (M+NH₄)⁺.

Příklad 6 (referenční příklad)

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

Do roztoku 2-ethyl-1-hexanolu (65 mg, 0,5 mmol) v THF (15 ml) při pokojové teplotě se přidá NaH (60% olejovitá suspenze) (20 mg, 0,5 mmol) a po 10 minutách se přidá 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 zháší 10% citronovou kyselinou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, solankou, suší síranem hořečnatým a čistí chromatografií na sloupci silikagelu směsí hexanů a ethylacetátu (2:1), čímž se získá požadovaný produkt (výtěžek: 140 mg, 60 %). Teplota tání 120 až 122 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 (m, 6H), 1,1 (m, 6H), 1,20 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 1,44 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 4,30 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,89 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 473 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 507 (M+Cl)⁻. Analyticky vypočteno pro C₂₅H₂₉FN₂O₄S.0,5 H₂O: C, 62,35; H, 6,27; N, 5,87. Zjištěno: C, 62,22; H, 6,14; N, 6,22.

Příklad 7 (referenční příklad)

Příklad 7A

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

Mukobromová kyselina (5,0 g, 19,4 mmol) rozpuštěná v octové kyselině (110 ml) se nechá reagovat s hydrochloridem 4-fluorfenylhydrazinu a heterogenní směs se refluxuje při teplotě lázně 115 °C po dobu 15 hodin. Během reakce se reakční směs homogenizuje na tmavě červený roztok a po ochlazení na teplotu 23 °C se vytvoří precipitát. Roztok se nalije do ledové vody (1000 ml) a míchá po dobu 20 minut. Žluté až hnědé krystaly se odfiltrují, promyjí další studenou vodou a suší ve vakuu, čímž se získá 5,8 g (86 %) produktu (*J. Het. Chem.*, 1993, 30, 1501; *Heterocycles* 1985, 23, 2603).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 – 7,41 (m, 2H), 7,57 – 7,64 (m, 2H), 8,29 (s, 1H). MS (DCI⁺) m/z 347 (Br₇₉Br₇₉ M+H)⁺, m/z 349 (Br₇₉Br₈₁ M+H)⁺, m/z 364 (Br₇₉Br₇₉ M+NH₄)⁺, a m/z 366 (Br₇₉Br₈₁ M+NH₄)⁺.

Příklad 7B

2-(4-fluorfenyl)-4-methoxy-5-brom-3(2H)-pyridazinon

Homogenní roztok 2-(4-fluorfenyl)-4,5-dibrom-3(2H)-5-pyridazinonu (7,18 g, 20,6 mmol) o teplotě 23 °C, připravený výše, v tetrahydrofuranu (322 ml) se nechá reagovat s methanolem (0,843 ml, 20,8 mmol) a po 5 minutách s NaH (0,833 g, 20,8 mmol, 60% olejová disperze). Reakce je po několik minut exotermní, pak se pokračuje po dalších 8 hodin při teplotě 23 °C (v tomto bodě proběhlo dokonce několik reakcí). Pokud reakce nedoběhne dokonce, pak se směs refluxuje po dobu 4 hodin. Pokud stále není reakce u konce, připraví se v oddělené baňce roztok 0,1 ekviv. NaOMe podle výše uvedeného způsobu s následujícími množstvími: 32 ml tetrahydrofuranu, 0,084 ml methanolu a 83 mg 60% NaH jako olejovitá disperze. Tento roztok se injekční stříkačkou přidá do reakční směsi o teplotě 23 °C, pak se teplota zvýší a reakční směs se refluxuje po dobu 4 hodin. Pokud reakce stále nedoběhla do konce přidá se opět podle výše uvedeného

způsobu 0,1 ekviv. NaOMe podle výše uvedeného způsobu s následujícími množstvími: 32 ml tetrahydrofuranu, 0,084 ml methanolu a 83 mg 60% NaH jako olejovitá disperze. Tento roztok se injekční stříkačkou přidá do reakční směsi o teplotě 23 °C, pak se teplota zvýší a reakční směs se refluxuje po dobu 4 hodin. Pokud reakce stále nedoběhla do konce přidá se opět podle výše uvedeného způsobu 0,1 ekviv. NaOMe. Směs se ochladí na teplotu 23 °C a zředí na 2000 ml vodou. Vzniklý žlutý až bílá precipitát se odfiltruje, promyje vodou a koncentruje ve vakuu, čímž se získá 5,39 g (88 %) produktu (*J. Het. Chem.*, 1988, 25, 1757).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,13 (s, 3H), 7,30 – 7,40 (m, 2H), 7,56 – 7,62 (m, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (APCI⁺) *m/z* 299 (⁷⁹Br M+H)⁺ a *m/z* 301 (⁸¹Br M+H)⁺.

Příklad 7C

2-(4-fluorfenyl)-4-methoxy-5-[4-(methylthio)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 1 nahrazením 2-(4-fluorfenyl)-4-methoxy-5-brom-3(2*H*)-pyridazinonu za 2-benzyl-4-brom-5-methoxy-3(2*H*)-pyridazinon a nahrazením 4-(methylthio)berizenborité kyseliny za 4-fluorbenzenboritou kyselinu (výtěžek: 70 mg, 61 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,54 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,35 (dd, *J* = 9,0, 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (dd, *J* = 9,0, 5,0 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H). MS (APCI⁺) *m/z* 343 (M+H)⁺.

Příklad 8 (referenční příklad)

2-(3-chlorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Suspenze 2-(3-chlorfenyl)-4-(methoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu (6,26 g, 16 mmol) v 5% NaOH (54 ml) a dioxanu (39,4 ml) se zahřívá při refluxu a míchá po dobu 1,5 hodiny. S postupujícím časem je roztok oranžový a homogenní. Směs se ochladí a nalije za stálého míchání do 1N HCl. Výsledná bílá pevná látka se filtruje a nalije do H₂O a nechá stát přes noc. Téměř suchý produkt se vytřepává v CH₂Cl₂ a kvůli odstranění H₂O se azeotropicky destiluje s toluenem, čímž se získá bílá pevná látka (výtěžek: 6,79 g, >100 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,27 (s, 3H), 7,51 – 7,62 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,03 (m, 4H), 8,24 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) *m/z* 377 (M+H)⁺, 396 (M+NH₄)⁺.

Příklad 9 (referenční příklad)

2-(3-chlorfenyl)-4-tosyloxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Do roztoku 2-(3-chlorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu o teplotě 0 °C, připraveného v příkladu 8, (6,79 g, 16 mmol) v pyridinu (160 ml) se přidá *p*-toluensulfonylchlorid (3,06 g, 16 mmol). Roztok se za stálého míchání pod atm. N₂ nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti. Po 2,5 hodinách se směs za stálého míchání nalije do H₂O. Výsledná bělavá pevná látka se filtruje, promyje H₂O a suší, čímž se získá požadovaný produkt (výtěžek: 6,26 g, 79 %). Teplota tání 198 až 200 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,35 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,52 – 7,64 (m, 5H), 7,70 (m, 3H), 7,89 (m, 2H), 8,32 (s, 1H). MS APCI⁺ 531 (M+H)⁺, 548 (M+H₂O)⁺, APCI⁻ 493 (M+35)⁻. Analyticky vypočteno pro C₂₄H₁₉ClN₂O₆S: C, 54,29; H, 3,61; N, 5,28. Zjištěno: C, 54,55; H, 3,46; N, 5,57.

Příklad 10 (referenční příklad)

2-(3-chlorfenyl)-4-(2-methylpropoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Do míchané suspenze 2-(3-chlorfenyl)-4-tosyloxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu, připraveného v příkladu 9, (0,175 g, 0,33 mmol) v THF (3,3 ml) se přidá izobutanol

(0,03 ml, 0,33 mmol) a NaH (0,0132 g, 0,33 mmol). Výsledný roztok se míchá pod atm. dusíku po dobu 1 hodiny. Reakční směs se nalije do H₂O a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické frakce se suší síranem hořečnatým a koncentrují ve vakuu. Surová pevná látka se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu v systému hexany:ethylacetát(2:1), čímž se získá požadovaný produkt (výtěžek: 0,1088 g 76 %). Teplota tání 166 až 169 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,84 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 4,20 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,51 – 7,63 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 433 (M+H)⁺, 450 (M+NH₄)⁺. Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₁ClN₂O₄S: C, 57,07; H, 5,01; N, 6,33. Zjištěno: C, 57,06; H, 4,78; N, 6,13.

Příklad 11 (referenční příklad)

2-(4-fluorfenyl)-4-(3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

2-(4-Fluorfenyl)-4-methoxy-5-brom-3(2H)-pyridazinon (příklad 7B) se konvertuje na 2-(4-fluorfenyl)-4-methoxy-5-[4-(methylthio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon podle způsobu z příkladu 7C, poté se provede oxidace podle způsobu z příkladu 5. Methoxy sloučenina se konvertuje na 2-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon reakcí s NaOH podle způsobu z příkladu 8. Hydroxy sloučenina se nechá reagovat s *p*-toluensulfonylchloridem podle způsobu z příkladu 9 za vzniku 2-(4-fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-4-tosyloxy-3(2H)-pyridazinonu.

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 10 nahrazením 2-(4-fluorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-4-tosyloxy-3(2H)-pyridazinonu za 2-(3-chlorfenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-4-tosyloxy-3(2H)-pyridazinon nahrazením 3-methyl-1-butanolu za izobutanol (výtěžek: 0,3932 g, 94 %). Teplota tání 117 až 120 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,79 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,41 – 1,59 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,42 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 431 (M+H)⁺, 448 (M+NH₄)⁺. Analyticky vypočteno pro C₂₂H₂₃FN₂O₄S: C, 61,38; H, 5,39; N, 6,51. Zjištěno: C, 61,42; H, 5,30; N, 6,40.

Příklad 12 (referenční příklad)

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 6 nahrazením 3-methyl-1,3-butanediolu za 2-ethyl-1-hexanol (výtěžek: 110 mg, 61 %). Teplota tání 133 až 134 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (s, 6H), 1,72 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,53 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 481 (M+Cl)⁻; Analyticky vypočteno pro C₂₃H₂₂FN₂O₅S.0,25 H₂O: C, 58,59; H, 5,25; N, 6,21. Zjištěno: C, 58,42; H, 5,00; N, 6,02.

Příklad 13 (referenční příklad)

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 6 nahrazením 2-(3,4-difluorfenyl)-4-tosyloxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu za 2-(4-fluorfenyl)-4-tosyloxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon a nahrazením 2-methyl-1,2-propandiolu za 2-ethyl-1-hexanol (výtěžek: 55 mg, 31 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H). MS (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 485 (M+Cl)⁻; Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₀F₂N₂O₅S: C, 55,99; H, 4,47; N, 6,21. Zjištěno: C, 56,00; H, 4,48; N, 5,87.

5

Příklad 14 (referenční příklad)

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

10

Do roztoku 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (Příklad 13) (139 mg, 0,309 mmol) a di-*t*-butylazodikarboxylátu (71,2 mg, 0,309 mmol) v THF (25 ml) při teplotě -78 °C se po kapkách přidá 1M roztok NaHMDS (0,93 ml, 0,928 mmol) v THF, reakční směs se míchá dalších 45 minut při teplotě -78 °C (dokud z TLC není evidentní, že výchozí látka zcela zreagovala), pak se nechá reagovat s 1N NaOH (20 ml). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu dalších 18 h. Přidá se trihydrát octanu sodného (758 mg, 5,57 mmol), poté hydroxylamin-*O*-sulfonová kyselina (630 mg, 5,57 mmol) a H₂O (50 ml). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dalších 18 hodin, extrahuje EtOAc. Extrakt se promyje vodou, solankou, suší síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému hexany:EtOAc(1:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (výtěžek: 25 mg; 18 %). Teplota tání 65 až 69 °C.

15

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,0 (s, 6H), 4,2 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (s, 4H), 8,21 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 451 (M+H)⁺, 467 (M+NH₄)⁺.

25

Příklad 15 (referenční příklad)

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

30

Příklad 15A

(R)-3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propanol

35

Roztok (S)-(+)-methyl-3-hydroxy-2-methylpropionátu (1,18 g, 10 mmol) v *t*-butylacetátu (30 ml) se nechá reagovat s 70% HClO₄ (0,1 ml) a reakční směs se nechá stát při pokojové teplotě v dokonale uzavřené baňce po dobu 24 hodin. Směs se nalije do nasyceného roztoku NaHCO₃ a extrahuje ethyletherem. Ether se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v THF (50 ml). Do výsledného roztoku se přidá NaBH₄ (925 mg, 25 mmol) a po kapkách při teplotě 55 °C methanol (10 ml), reakce se nechá běžet po dobu 1 hodiny při teplotě 55 °C, pak se ochladí na pokojovou teplotu, okyselí 10% kyselinou citronovou na pH 5 a extrahuje ethylacetátem. Acetátový extrakt se promyje vodou, solankou, suší síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu v systému hexan:ethylacetát (2:1), čímž se získá (R)-3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propanol (výtěžek: 1 g, 68 %).

40

45

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 2,03 (m, 1H), 3,30 (t, J = 12 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 4,5 Hz, 12 Hz, 1H), 3,70 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z 164 (M+NH₄)⁺.

Příklad 15B

(S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon

50

Do roztoku 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (378 mg, 1 mmol), Ph₃P (524 mg, 2 mmol) a sloučeniny z příkladu 15A (146 mg, 1 mmol)

v THF (25 ml) při pokojové teplotě se po kapkách přidá roztok DIAD (0,4 ml, 2 mmol) v THF (5 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 6 hodin a koncentruje ve vakuu. Zbytek se nanese na silikagel a eluuje v systému hexany:ethylacetát, čímž se získá 550 mg zhruba čistého (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2*H*)-pyridazinonu, který je kontaminován redukováným DIAD. MS (APCI+) *m/z* 507 (M+H)⁺; (APCI-) *m/z* 541 (M+Cl)⁻.

Příklad 15C

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

Směs z příkladu 15B (100 mg, ≈0,2 mmol) v TFA (5 ml) se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 24 hodin. Směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se neutralizuje nasyceným roztokem NaHCO₃ a extrahuje ethylacetátem. Čištěním na sloupci silikagelu v systému hexany:EtOAc(1:2) se získá pěnovitý produkt (výtěžek: 51 mg, 56 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,75 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,81 (sextet (*J* = 7 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,29 (dd, *J* = 6 Hz, 12 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 6 Hz, 12 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 451 (M+H)⁺; (APCI-) *m/z* 485 (M+Cl)⁻; Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₀F₂N₂O₅S: C, 55,99; H, 4,47; N, 6,21. Zjištěno: C, 55,65; H, 4,65; N, 5,92.

Příklad 16 (referenční příklad)

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

Požadovaná sloučenina se připraví způsobem podle příkladu 15 nahrazením (R)-(-)-methyl-3-hydroxy-2-methylpropionátu za (S)-(+)-methyl-3-hydroxy-2-methylpropionát (výtěžek: 65 mg, 61 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,75 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,81 (sextet, *J* = 7 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,29 (dd, *J* = 6 Hz a 12 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 6 Hz, 12 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 451 (M+H)⁺; (APCI-), *m/z* 485 (M+Cl)⁻. Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₀F₂N₂O₅S: C, 55,99; H, 4,47; N, 6,21. Zjištěno: C, 55,62; H, 4,52; N, 6,06.

Příklad 17 (referenční příklad)

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

Do roztoku (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2*H*)-pyridazinonu (příklad 15B, 450 mg, ≈0,9 mmol) a DBAD (207 mg 0,9 mmol) v THF (25 ml) při teplotě -78 °C se po kapkách přidá 1M roztok LiHMDS (3 ml, 3 mmol) a výsledná směs se míchá při teplotě -78 °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 octanu sodného (2,76 g, 20 mmol) a voda (10 ml), poté hydroxylamin-*O*-sulfonová kyselina (2 g, 15 mmol) a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Produkt se extrahuje ethylacetátem a čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému hexany:EtOAc(1:2), čímž se získá surový meziprodukt (výtěžek: 160 mg, 35 %). MS (APCI+) *m/z* 508 (M+H)⁺; (APCI-) *m/z* 542 (M+Cl)⁻.

Do výše připraveného meziproduktu se přidá TFA (5 ml) a výsledný roztok se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 24 hodin. TFA se odstraní ve vakuu a zbytek neutralizuje nasyceným

NaHCO₃ a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se suší síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému hexany:ethylacetát (1:2), čímž se získá požadovaná sloučenina (výtěžek: 50 mg, 33 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (sextet, J = 7 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 6 Hz, 12 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 6 Hz, 12 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 452 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 486 (M+Cl)⁻.

Příklad 18 (referenční příklad)

(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 17 nahrazením (R)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu za (S)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (výtěžek: 30 mg, 20 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (sextet, J = 7 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 6 Hz, 12 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 6 Hz a 12 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 452 (M+H)⁺; (APCI-) m/z 486 (M+Cl)⁻. Analyticky vypočteno pro C₂₀H₁₉F₂N₃O₅S: C, 53,21; H, 4,24; N, 9,30. Zjištěno: C, 53,45; H, 5,53; N, 9,50.

Příklad 19 (referenční příklad)

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

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 6 nahrazením 2-methyl-1,4-butanediolu za 2-ethyl-1-hexanol a separací regioizomerních produktů vícenásobnou preparativní TLC v systému ethylacetát:hexany(4:1) (výtěžek: 65 mg, 19 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 1,48 – 1,87 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 6,3, 13,5 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 6,3, 13,5 Hz, 1H), 4,48 – 4,63 (m, 2H), 7,15 – 7,24 (m, 2H), 7,58 – 7,66 (m, 2H), 7,79 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J = 10,5 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺.

Příklad 20

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

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 6 nahrazením 2-methyl-1,4-butanediolu za 2-ethyl-1-hexanol a separací regioizomerních produktů vícenásobnou preparativní TLC v systému ethylacetát:hexany(4:1) (výtěžek: 43 mg, 12 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 1,33 – 1,46 (m, 1H), 1,50 – 1,67 (m, 2H), 1,93 – 2,04 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,54 – 3,72 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 6,0, 9,3 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 6,0, 9,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,24 (m, 2H), 7,58 – 7,66 (m, 2H), 7,79 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J = 10,5 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 447 (M+H)⁺.

Příklad 21

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

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu za 2-(3,4-

difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon (výtěžek: 600 mg, 60 %). Teplota tání 163 až 164 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,05 (s, 6H), 1,73 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,65 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 3 Hz, 2H), 8,83 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,95 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 448 (M+H)⁺. Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₂FN₃O₅S: C, 56,36; H, 4,95; N, 9,39. Zjištěno: C, 55,96; H, 4,89; N, 9,09.

Příklad 22

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

Příklad 22A

3,4-difluorfenylhydrazin

Míchaná směs 3,4-difluoranilinu (12,9 g, 0,1 mol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (60 ml) se zchladí na teplotu -10 °C v chladicí lázni složené z ledu a methanolu. Roztok dusitanu sodného (6,9 g, 0,1 mol) ve vodě (30 ml) se přidá v takové míře, aby se udržela teplota reakční směsi pod 10 °C. Po 2 hodinovém míchání se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C a za stálého míchání se po kapkách přidá roztok chlorid cínatý (56,88 g, 0,3 mol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (50 ml). Do reakční směsi se přidá další koncentrovaná kyselina chlorovodíková (150 ml) a reakční směs se míchá další 2 hodiny, poté se filtrací spojí precipitované hydrochloridové soli požadované sloučeniny. Precipitát se rozpustí ve vodě (75 ml) a výsledný roztok se alkalizuje 50% vodným hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se suší (Na₂SO₄) a filtrují. Filtrát se koncentruje ve vakuu, čímž se získá požadovaný meziprodukt jako hnědý olej (8,11 g, 57,4 %).

Příklad 22 B

2-(3,4-difluorfenyl)-4,5-dibrom-3-(2*H*)-pyridazinon

Požadovaný meziprodukt se připraví způsobem podle příkladu 7A nahrazením 3,4-difluorfenylhydrazinu (příklad 22A) za hydrochlorid 4-fluorfenylhydrazinu.

Příklad 22C

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-brom-3(2*H*)-pyridazinon

Dibromový meziprodukt z příkladu 22B se nechá reagovat podle způsobu z příkladu 7B a nahradí se 3-methyl-1,3-butandiol za methanol, čímž se docílí selektivní reakce v poloze 4 a připraví se požadovaný meziprodukt.

Příklad 22D

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylthio)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Produkt z příkladu 22C (12,79 g, 32,86 mmol) se kopuluje s 4-(methylthio)fenylboritou kyselinou (6,07 g, 36,15 mmol), K₂CO₃ (10 g, 72,3 mmol) a PdCl₂(PPh₃)₂ (1,15 g, 1,64 mmol) v ethanolu (200 ml) při teplotě 60 až 65 °C po dobu 40 až 70 minut, čímž se získá požadovaný meziprodukt (výtěžek: 9,16 g, 64,5 %).

Příklad 22E

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

Sulfid z příkladu 471D se oxiduje na požadovanou sloučeninu způsobem podle příkladu 5 (výtěžek: 7,46 g, 76 %). Teplota tání 131 až 133 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (s, 6H), 1,73 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 4,43 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (ddd, J = 9 Hz, J = 9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 9 Hz, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H); MS (DCI-NH₃) m/e 465 (M+H)⁺. Analyticky vypočteno pro C₂₂H₂₂F₂N₂O₅S: C, 56,88; H, 4,77; N, 6,03; Zjištěno: C, 56,92; H, 4,88; N, 5,94.

10 Příklad 23

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

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (výtěžek: 300 mg, 50 %). Teplota tání 181 až 181 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (s, 6H), 1,72 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,53 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,63 (ddd, J = 9 Hz, J = 9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 9 Hz, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 466 (M+H)⁺. Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₁F₂N₂O₅S: C, 54,12; H, 4,66; N, 8,81. Zjištěno: C, 54,19; H, 4,55; N, 9,03.

Příklad 24

25 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsaných v příkladu 22 a nahrazením 3-chlor-4-fluorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin (výtěžek: 200 mg, 89 %). Teplota tání 108 až 110 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (s, 6H), 1,89 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,34 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 4,57 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,78 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 481 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₂H₂₂FCIN₂O₅S: C, 54,94; H, 4,61; N, 5,82. Zjištěno: C, 54,87; H, 4,65; N, 5,72.

Příklad 25

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

40 Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 24) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon (výtěžek: 160 mg, 45 %). Teplota tání 59 až 62 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (s, 6H), 1,73 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,32 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,60 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,22 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 482 (M+H)⁺. Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₁FCIN₃O₅S: C, 52,33; H, 4,39; N, 8,71. Zjištěno: C, 52,30; H, 5,03; N, 8,10.

Příklad 26

50 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsanych v příkladu 22 nahrazením 3-chlorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin (výtěžek: 200 mg, 89 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,56 (s, 1H), 1,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H). MS (DCI/NH₃) m/z 462 (M+H)⁺.

Příklad 27

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

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 26) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,51 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,70 (br s, 1H), 1,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H); MS (DCI/NH₃) m/z 463 (M+H)⁺.

Příklad 28

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

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsanych v příkladu 22 nahrazením 4-fluorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením 2-methyl-1,2-propandiolu (připravený LAH redukcí methyl-2-hydroxyizobutyrátu) za 3-methyl-1,3-butandiol. Teplota tání 152 až 154 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, 2H, J = 18 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, 2H, J = 18 Hz), 7,63 (d, 1 H, J = 18 Hz), 7,61 (d, 1 H, J = 18 Hz), 4,18 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,19 (s, 6H). MS (DCI/NH₃) m/z 433 (M+H)⁺, 450 (M+NH₄)⁺. Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₁FN₂O₅S: C, 58,32; H, 4,89; N, 6,48. Zjištěno: C, 58,42; H, 5,05; N, 6,43.

Příklad 29

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

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 28) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon. Teplota tání 155 až 158 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 4H), 7,67 (d, 1H, J = 18 Hz), 7,64 (d, 1 H, J = 18 Hz), 7,49 (s, 2H), 7,38 (d, 1 H, J = 18 Hz), 7,35 (d, 1 H, J = 18 Hz), 4,54 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,00 (s, 6H). MS (ESI⁺): m/z 434 (M+H)⁺, 456 (M+Na)⁺, 889 (2M+Na)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₀H₂₀FN₃O₅S: C, 55,42; H, 4,65; N, 9,69. Zjištěno: C, 55,64; H, 4,85; N, 9,53.

Příklad 30

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

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsaných v příkladu 22 nahrazením 3-chlor-4-fluorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením 2-methyl-1,2-propandiolu (připravený LAH redukcí methyl-2-hydroxyizobutyrátu) za 3-methyl-1,3-butandiol. Teplota tání 122 až 124 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,56 (s, 2s, 1H), 7,61 (dd, 1 H, J = 7,17 Hz), 7,67 (ddd, 1 H, J = 2,4,7 Hz), 7,93 (dd, 1 H, J = 2,7 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,22 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 465 (M-H)⁻. Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₀ClFN₂O₅S: C 54,02, H 4,32, N 6,00. Zjištěno: C 54,06, H 4,57, N, 5,95.

Příklad 31

2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 479) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon. Teplota tání 176 až 178 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 6H), 4,19 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,62 (t, 1H, J = 9 Hz), 7,66 (ddd, 1H, J = 2,5,9 Hz), 7,92 (s, 4,5H), 7,94 (d, 0,5 H, J = 2 Hz), 8,20 (s, 1H); MS (DCI/NH₃): m/z 468 (M+H)⁺; 1 Cl, 490 (M+Na)⁺; 1 Cl; Analyticky vypočteno pro C₂₀H₁₉ClFN₂O₅S: C, 51,34; H, 4,09; N, 8,98. Zjištěno: C, 51,33; H, 4,23; N, 8,76.

Příklad 32

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

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsaných v příkladu 22 nahrazením 3-chlorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením 2-methyl-1,2-propandiolu (připravený LAH redukcí methyl-2-hydroxyizobutyrátu) za 3-methyl-1,3-butandiol.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,21 (s, 6H); MS (DCI/NH₃) m/z 449 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₁ClN₂O₅S: C 56,18, H 4,72, N 6,24. Zjištěno: C 56,08, H, 4,67, N, 6,23.

Příklad 33

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

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 32) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,75 (m, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 1,00 (s, 6H); MS (ESI-) m/z 448 (M-H)⁻; Analyticky vypočteno pro C₂₀H₂₀ClN₃O₅S: C, 53,39; H, 4,48; N, 9,34. Zjištěno: C, 53,11; H, 4,82; N, 9,24.

Příklad 34

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

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsanych v příkladu 22 nahrazením 2,2,2-trifluorethylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením 2-methyl-1,2-propandiolu (připravený LAH redukcí methyl-2-hydroxyizobutyátu) za 3-methyl-1,3-butandiol.
 5 H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (s, 6H), 2,62 (br s, 1H), 3,15 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,85 (q, J = 9 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 421 (M+1)⁺. Analyticky vypočteno pro C₁₇H₁₉F₃N₂O₅S: C 48,57, H 4,56, N 6,66. Zjištěno: C 48,72, H 4,78, N 6,56.

10 Příklad 35

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

15 Požadovaná sloučenina se připraví následující sekvencí reakcí. Mukobromová kyselina se nechá reagovat podle způsobu z příkladu 7A s hydrochloridem 2,2,2-trifluorethylhydrazinu, čímž se získá 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon. Dibromový meziprodukt se nechá
 20 reagovat podle způsobu z příkladu 7B a nahrazením 2-methyl-1,2-propandiolu za methanol kvůli selektivní reakci v poloze 4 získá 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-brom-3(2H)-pyridazinon. Tato sloučenina se substituovaným bromem v poloze 5 se kopuluje se 4-[2-(tetrahydropyranol)thio]fenylboritou kyselinou (připravenou z 4-bromthiofenolu chráněného skupinou THP a triizopropylborátu) a s K₂CO₃ a PdCl₂(Ph₃)₂ v ethanolu při
 25 teplotě 60 až 65 °C po dobu 40 až 70 minut, čímž se získá 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-[2-(tetrahydropyranyl)thio]fenyl]-3(2H)-pyridazinon. Tento meziprodukt, sulfid chráněný skupinou THP, se pak konvertuje na požadovanou sloučeninu reakcí s N-chlor-sukcinimidem (3,5 ekviv.) při teplotě 0 °C v THF/H₂O po dobu 15 minut až 1 hodinu. Poté se při teplotě 0 °C přidá přebytek hydroxidu amonného a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Vodným zpracováním a čištěním na sloupci silikagelu v systému pentan:ethylacetát(80:20) se získá požadovaná sloučenina.

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (s, 6H), 2,65 (br s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,85 (q, J = 9 Hz, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9 Hz, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 422 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₆H₁₈F₃N₃O₅S: C, 45,60; H, 4,30; N, 9,97. Zjištěno: C, 45,86; H, 4,63; N, 9,81.

35 Příklad 36

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

40 Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 34 nahrazením neopentylglykolu za 2-methyl-1,2-propandiol.

Příklad 37

45 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 35 nahrazením neopentylglykolu za 2-methyl-1,2-propandiol.

50 Příklad 38

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

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(4-fluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 19) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Příklad 39

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

Požadovaná sloučenina se může připravit podle sekvencí reakcí z příkladu 22 a nahrazením 2-methyl-1,4-butanediolu za 3-methyl-1,3-butanediol, pak separací regioizomerních produktů vícenásobnou preparativní TLC.

Příklad 40

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

Požadovaná sloučenina se může připravit podle sekvencí reakcí z příkladu 22 a nahrazením 3-chlor-4-fluorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením 2-methyl-1,4-butanediolu za 3-methyl-1,3-butanediol, pak separací regioizomerních produktů vícenásobnou preparativní TLC.

Příklad 41

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

Požadovaná sloučenina se může připravit podle sekvencí reakcí z příkladu 22 a nahrazením 3-chlorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením 2-methyl-1,4-butanediolu za 3-methyl-1,3-butanediol, pak separací regioizomerních produktů vícenásobnou preparativní TLC.

Příklad 42

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

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 14 a nahrazením 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 39) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Příklad 43

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

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 14 a nahrazením 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 40) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

Příklad 44

2-(3-chlorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

5

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 14 a nahrazením 2-(3-chlorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu (příklad 41) za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

10

Příklad 45

(*S*)-2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-(4-(aminosulfonyl)fenyl)-3(2*H*)-pyridazinon

15 Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 17 a nahrazením (*S*)-2-(4-fluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2*H*)-pyridazinon za (*S*)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

20 Příklad 46

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

25 Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 18 nahrazením (*R*)-2-(4-fluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2*H*)-pyridazinon za (*R*)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

Příklad 47

30 (*S*)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 15 nahrazením 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

35

Příklad 48

(*S*)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

40

Požadovaná sloučenina může být připravena podle způsobu z příkladu 17 nahrazením (*S*)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za (*S*)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

45

Příklad 49

(*R*)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 16 nahrazením 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

5

Příklad 50

(*R*)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

10

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 17 nahrazením (*R*)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za (*S*)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

15

Příklad 51

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

20

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 15 nahrazením 2-(3-chlorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

25

Příklad 52

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

30

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 17 nahrazením (*S*)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za (*S*)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

35

Příklad 53

(*R*)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

40

Požadovaná sloučenina může být připravena podle způsobu z příkladu 16 nahrazením 2-(3-chlorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

Příklad 54

45

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

50

Požadovaná sloučenina může být připravena podle způsobu z příkladu 17 nahrazením (*R*)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za (*S*)-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

Příklad 55

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

5

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 15 nahrazením 2,2,2-trifluorethyl-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

10

Příklad 56

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

15

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 35 nahrazením (R)-3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propanolu (příklad 15A) za 2-methyl-1,2-propandiol. Po Suzukiho kopulaci 4-[2-(tetrahydropyranyl)thio]fenylboritou kyselinou se výsledný meziprodukt nechá reagovat s NCS a NH₄OH podle způsobu z příkladu 484. Tento sulfonamidový produkt se pak nechá reagovat s TFA (podle způsobu z příkladu 15C), čímž se odštěpí *t*-butylether a získá se požadovaná sloučenina.

20

Příklad 57

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

25

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 16 nahrazením 2,2,2-trifluorethyl-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon.

30

Příklad 58

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

35

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 56 nahrazením (S)-3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propanolu za (R)-3-*t*-butoxy-2-methyl-1-propanol.

40

Příklad 59

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

45

Požadovaná sloučenina se může připravit podle sekvencí reakcí z příkladu 22 nahrazením 4-fluorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením neopentylglykolu za 3-methyl-1,3-butandiol.

Příklad 60

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

50

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

5

Příklad 61

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

10

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsaných v příkladu 22 nahrazením neopentylglykolu za 3-methyl-1,3-butandiol (výtěžek: 300 mg, 71 %). Teplota tání 161 až 162 °C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,72 (s, 6H), 3,05 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 4,84 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 9 Hz, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 9 Hz, *J* = 9 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 465 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₂H₂₂F₂N₂O₅S: C, 56,88; H, 4,77; N, 6,03. Zjištěno: C, 56,84; H, 4,83; N, 5,99.

20

Příklad 62

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

30

Příklad 63

2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se může připravit podle sekvencí reakcí z příkladu 22 nahrazením 3-chlor-4-fluorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením neopentylglykolu za 3-methyl-1,3-butandiol.

40

Příklad 64

2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon.

50

Příklad 65

2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2*H*)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se může připravit podle sekvencí reakcí z příkladu 22 nahrazením 3-chlorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením neopentylglykolu za 3-methyl-1,3-butandiol.

Příklad 66

2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Požadovaná sloučenina se může připravit podle způsobu z příkladu 14 nahrazením 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon.

Příklad 67

N-[[4-[2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]-fenyl]sulfonyl]acetamid

Směs 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinonu (příklad 21, 1 ekviv.), anhydridu octové kyseliny (3 ekviv.), 4-(dimethylamino)pyridinu (0,3 ekviv.) a triethylaminu (1,2 ekviv.) se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se promyje solankou, suší síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 68

Sodná sůl N-[[4-[2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu

Do suspenze N-[[4-[2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu (příklad 67, 1 ekviv.) v absolutním ethanolu se přidá roztok hydroxidu sodného (1 ekviv.) v absolutním ethanolu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut a koncentruje za vakua. Zbytek se suší za vysokého vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 69

N-[[4-[2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid

Směs 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 14, 1 ekviv.), anhydridu octové kyseliny (3 ekviv.) 4-(dimethylamino)pyridinu (0,3 ekviv.) a triethylaminu (1,2 ekviv.) se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se promyje solankou, suší síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 70

sodná sůl N-[[4-[2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu

Do suspenze N-[[4-[2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu (příklad 69, 1 ekviv.) v absolutním ethanolu se přidá roztok hydroxidu sodného (1 ekviv.) v absolutním ethanolu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut a koncentruje ve vakuu. Zbytek se suší za vysokého vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 71

N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid

Směs 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 31, 1 ekviv.), anhydridu octové kyseliny (3 ekviv.), 4-(dimethylamino)pyridinu (0,3 ekviv.) a triethylaminu (1,2 ekviv.) se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se promyje solankou, suší síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 72

sodná sůl N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu

Do suspenze N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu (příklad 71, 1 ekviv.) v absolutním ethanolu se přidá roztok hydroxidu sodného (1 ekviv.) v absolutním ethanolu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut a koncentruje ve vakuu. Zbytek se suší za vysokého vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 73

N-[[4-[2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid

Směs 2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 33, 1 ekviv.), anhydridu octové kyseliny (3 ekviv.), 4-(dimethylamino)pyridinu (0,3 ekviv.) a triethylaminu (1,2 ekviv.) se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se promyje solankou, suší síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 74

sodná sůl N-[[4-[2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu

Do suspenze N-[[4-[2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu (příklad 73, 1 ekviv.) v absolutním ethanolu se přidá roztok hydroxidu sodného (1 ekviv.) v absolutním ethanolu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut a koncentruje ve vakuu. Zbytek se suší za vysokého vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 75

N-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2*H*-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid

Směs 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu (příklad 35, 1 ekviv.), anhydridu octové kyseliny (3 ekviv.), 4-(dimethylamino)pyridinu (0,3 ekviv.) a triethylaminu (1,2 ekviv.) se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se promyje solankou, suší síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 76

sodná sůl *N*-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2*H*-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu

Do suspenze *N*-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2*H*-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu (příklad 75, 1 ekviv.) v absolutním ethanolu se přidá roztok hydroxidu sodného (1 ekviv.) v absolutním ethanolu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut a koncentruje za vakua. Zbytek se suší za vysokého vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 77

N-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-2*H*-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid

Směs 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2*H*)-pyridazinonu (příklad 37, 1 ekviv.), anhydridu octové kyseliny (3 ekviv.), 4-(dimethylamino)pyridinu (0,3 ekviv.) a triethylaminu (1,2 ekviv.) se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se promyje solankou, suší síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 78

sodná sůl *N*-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-2*H*-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu

Do suspenze *N*-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-2*H*-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu (příklad 77, 1 ekviv.) v absolutním ethanolu se přidá roztok hydroxidu sodného (1 ekviv.) v absolutním ethanolu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut a koncentruje za vakua. Zbytek se suší za vysokého vakua, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 79

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

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsanych v příkladu 22 nahrazením 2,2,2-trifluorethylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25

(s, 6H), 1,88 (t, 2H, J = 9 Hz), 2,35 (br s, 1H), 3,15 (s, 3H), 4,55 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,85 (q, 2H, J = 9 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,65 (s, 1H), 8,05 (d, 2H, J = 9 Hz); MS (DCI/NH₃) m/z 435 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₈H₂₁F₃N₂O₅S: C, 49,77; H, 4,87; N, 6,45. Zjištěno: C, 49,71; H, 4,90; N, 6,45.

5

Příklad 80

2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 35 nahrazením 3-methyl-1,3-butandiolu za 2-methyl-1,2-propandiol.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,85 (t, 2H, J = 9 Hz), 2,78 (s, 6H), 4,55 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,85 (q, 2H, J = 9 Hz), 5,3 (s, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,85 (s, 1H), 8,05 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,45 (br s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 436 (M+H)⁺. Analyticky vypočteno pro C₁₇H₂₀F₃N₃O₅S: C, 46,89; H, 4,62; N, 9,65. Zjištěno: C, 47,18; H, 4,93; N, 9,86.

15

Příklad 81

20

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

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsaných v příkladu 22 nahrazením 3,4-dichlorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin. Teplota tání 118 až 120 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 6H), 1,92 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,07 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9 Hz, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 497 (M+H)⁺. Analyticky vypočteno pro C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₅S: C, 53,12; H, 4,45; N, 5,63. Zjištěno: C, 52,80; H, 4,53; N, 5,35.

25

Příklad 82

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

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsaných v příkladu 22 nahrazením 3-(trifluormethyl)fenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením 2-methyl-1,2-propandiolu (připravený LAH redukcí methyl-2-hydroxyizobutyátu) za 3-methyl-1,3-butandiol (výtěžek: 200 mg, 75 %). Teplota tání 143 až 144 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (s, 6H), 3,13 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9 Hz, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 483 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₂H₂₁F₃N₂O₅S.0,5C₄H₁₀O₂: C, 54,75; H, 4,79; N, 5,32. Zjištěno: C, 55,15; H, 4,77; N, 5,09.

30

Příklad 83

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

Požadovaná sloučenina se připraví sekvencí reakcí popsaných v příkladu 22 nahrazením 3,4-dichlorfenylhydrazinu za 3,4-difluorfenylhydrazin a nahrazením 2-methyl-1,2-propandiolu (připravený LAH redukcí methyl-2-hydroxyizobutyátu) za 3-methyl-1,3-butandiol (výtěžek: 1,7 g, 75 %). Teplota tání 108 až 110 °C;

35

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (s, 6H); 3,38 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 483 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₅S: C, &, 18; H, 4,17; N, 5,79. Zjištěno: C, 52,41; H, 4,22; N, 5,53.

5

Příklad 84 (Referenční příklad)

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 Příklad 84A

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(1-butoxy)-5-chlor-3(2H)-pyridazinon

Do míchaného roztoku n-butanolu (0,81 g, 10,93 mmol, 1,1 ekviv.) v THF (20 ml) o pokojové teplotě se přidá 1,0 M bis(trimethylsilyl)amid sodný v THF (12 ml, 12 mmol, 1,2 ekviv.). Reakční směs se míchá po dobu 0,5 hodin, vloží do roztoku 2-(3,4-difluorfenyl)-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinonu (2,88 g, 10,4 mmol, 1,0 ekviv.) v THF (80 ml). Výsledná reakční směs se míchá po dobu 0,5 hodin při teplotě místnosti, čímž se získá požadovaná sloučenina (2,5 g, 79,4 %).

20 Příklad 84B

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(1-butoxy)-5-[4-(methylthio)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

Kašovitá směs octanu palladnatého (9,0 mg, 0,04 mmol), trifenylfosfinu (21,0 mg, 0,08 mmol) a izopropanolu (1 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 10 minut. Do této směsi se přidá 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(1-butoxy)-5-chlor-3(2H)-pyridazinon (příklad 84A, 0,63 g, 2 mmol), 4-(methylthio)benzenboritá kyselina (0,403 mg, 2,4 mmol) a izopropanol (4 ml). Dále se přidá roztok K₃PO₄ (0,66 g, 3 mmol) ve vodě (1 ml) a výsledná reakční směs se deoxygenuje zavedením plynného dusíku po dobu 2 minut. Reakční směs se pak míchá pod atm. N₂ po dobu 15 hodin při teplotě 70 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se voda (15 ml) za vzniku precipitátu, který se spojí filtrací a promyje vodou, hexany, čímž se získá suchá požadovaná sloučenina. (0,77 g, 95 %).

Příklad 84C

2-(3,4-difluorfenyl)-4-(1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon

35

Do roztoku 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(1-butoxy)-5-[4-(methylthio)fenyl]-3(2H)-pyridazinonu (příklad 84B, 0,6 g, 1,5 mmol) v acetonu (10 ml) při teplotě -20 °C se pomalu v průběhu 5 minut přidává 32% roztok peroctové kyseliny v octové kyselině (3,75 mmol). Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a přidá se voda (30 ml). V míchání se pokračuje po následující 0,5 hodiny, poté se precipitát spojí filtrací a promyje vodou, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,61 g, 94 %). Teplota tání 129 až 132 °C;

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,20 – 1,36 (m, 2H), 1,54 – 1,68 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 4,52 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,25 – 7,34 (m, 1H), 7,44 – 7,50 (m, 1H), 7,55 – 7,62 (m, 2H), 7,77 – 7,82 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,05 – 8,10 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 435 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₁H₂₀F₂N₂O₄S: C, 58,06; H, 4,64; N, 6,44. Zjištěno: C, 57,82; H, 4,53; N, 6,31.

45

Příklad 85

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

50

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 84 nahrazením 3-methyl-1,3-butandiolu za n-butanol a nahrazením 2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinonu za 2-(3,4-difluorfenyl)-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon, čímž se získá požadovaná sloučenina (1,2 g, 75 %). Teplota tání 90 až 93 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (s, 6H), 1,90 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 4,58 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,60 – 7,70 (m, 2H), 7,79 – 7,84 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 – 7,98 (m, 2H), 8,06 – 8,12 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 514 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₃H₂₃F₃N₂O₅S: C, 55,64; H, 4,67; N, 5,64. Zjištěno: C, X6,01; H, 4,83; N, 5,06.

Stanovení inhibice prostaglandinu

Příprava a aplikace sloučenin

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

Pro srovnání střední odezvy reagujících skupin se použila analýza rozptylu. Hodnoty procentuální inhibice (uvedené v %) se stanovovaly srovnáním jednotlivých středních hodnot reakcí se střední hodnotou kontrolní skupiny. Výpočet IC₅₀/ED₅₀ v příslušných stanoveních se provedl metodou lineární regrese.

Stanovení prostaglandinů pomocí metody EIA

EIA agens pro stanovení prostaglandinů byly zakoupeny od Perseptive Diagnosis (Cambridge, MA). Hladiny prostaglandinu E₂ (PGE₂) u promývacích tekutin byly stanoveny po vysušení vzorků dusíkem a rekonstituovaly testovacím pufrem. Hladiny PGE₂ při stanoveních enzymu nebo médium pro kultivaci buněk se měřily oproti standardům připraveným ve stejném prostředí. Při stanoveních imunochemickou metodou se postupovalo podle doporučení výrobce. Stanovení metodou EIA se provedlo v mikrotitračních destičkách o 96 jamkách. (Nunc Roskilde, Denmark) a optická hustota byla měřena mikrodetským snímacím zařízením (Vmax, Molecular Devices Corp., Menlo Park, CA).

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

Inhibice biosyntézy prostaglandinu *in vitro* byla vyhodnocena stanovením 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 předem inkubovány mikrozomy z lidských rekombinantních PGHS-1 nebo PGHS-2 exprimovaných ve směsi bakulovirů a buněčného systému Sf9 (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 μM) po dobu 60 minut před přidáním 10 μM arachidonové kyseliny. Před zhášením HCl a neutralizací NaOH běžela reakce po dobu 2,5 minuty při teplotě místnosti. Produkce PGE₂ za přítomnosti nebo absence léčiva se stanovovala analýzou EIA. EIA byla prováděna na mikrotitračních destičkách o 96 jamkách (Nunc Roskilde, Denmark) a optická hustota byla měřena mikrodetským snímacím zařízením (Vmax, Molecular Devices Corp., Menlo Park, CA). EIA agens pro stanovení prostaglandinu se zakoupily od Perseptive Diagnostics (Cambridge, MA). Hladiny PGE₂ se měřily oproti standardům připraveným ve stejném prostředí. Při stanoveních imunochemickou metodou se postupovalo podle doporučení výrobce.

Údaje vypovídající o 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-1 a Cox-2, které jsou parentetické, indikují hodnoty IC₅₀.

5 Tabulka 1

Číslo příkladu	Inhibice RHUCX1 (%) při dávce (μM)	Inhibice RHUCX1 (%) při dávce (μM)
11	46 při 100 31 při 10	(0,18)
12	10 při 100	(0,470)
26	0 při 100	(0,71)
22	(3,68)	(0,49)
29	33 při 100	(0,81)
77	(3,4)	(0,72)

Produkce PGE₂ indukovaná IL-1β u buněk WISH

10

Lidské amnionické buňky WISH byly kultivovány na 80% kofluenci na destičkách o 48 jamkách. Poté se odstranilo růstové médium a dvakrát se promylo roztokem Gey's Balanced Salt, do buněk se přidal 5 ng IL-1β/ml (UBI, Lake Placid, NY) spolu nebo bez testovací sloučeniny v DMSO (0,01% v/v) v Neumann-Tytell Serumless Medium (GIBCO, Grand Island, NY). K dosažení maximální indukce PGHS-2 bylo potřeba 18 hodin inkubace, upravené médium se odstranilo a provedlo se výše popsané stanovení obsahu PGE₂ analýzou EIA.

15

Údaje vypovídající o inhibici biosyntézy prostaglandinu *in vitro* sloučeninami vynálezu jsou uvedena v tabulce 2. Hodnoty buněk WISH indikují procentuální inhibici při jednotlivých mikromolárních dávkách, zatímco parentetické hodnoty indikují hodnoty IC₅₀.

20

Stanovení cyklooxygenasy-1 celé lidské destičky (HWCX)

25

Krev normálních zdravých dárců se sbírala do tub obsahujících ACD (acid citrate dextrose) jako antikoagulant. K přípravě plasmy bohaté na destičky se tato krev centrifugovala při 175 x g. Pro vytvoření pelet z bílých krvinek se tato plazma pak znovu centrifugovala při 100 x g, čímž destičky zůstaly v supernatantu. Supernatant se nanasl na 0,7 ml 10% hovězího sérového albuminu (majícího strukturu polštářovitého tvaru) v roztoku Tyrodes (Gibco; Grand Island, NY), poté se centrifugovalo při 1000 x g. Výsledný supernatant z této centrifugace se odstranil a 11 ml roztoku Tyrodes se přidalo do zbývající pelety s destičkami. Destičky se pak v alikvótních podílech rozdělily do destiček o 96 jamkách. Přidaly se testované sloučeniny a nechaly předem po dobu 10 minut inkubovat. Na konci této inkubace se přidal kalciový ionofor A23187 na konečnou koncentraci 8,8 μM a pokračovalo se v inkubaci po následující 10 minut. Reakce se zastavila přidáním studené 6mM EDTA, inkubační směs se centrifugovala při 220 x g, poté se supernatanty analyzovaly na troboxan v komerční soupravě od Cayman Chemical (Ann Arbor, MI).

30

35

Tabulka 2

Číslo příkladu	Inhibice HWPX (%) při dávce (μ M)	Inhibice WISH (%) při dávce (μ M)
11	(2,04)	(0,089)
12	(22,4)	(0,15)
26	50 při 100	(0,44)
22	(0,32)	(0,04)
29	(0,5)	0,108)
77	(3,5)	(0,054)

Kryší karagenanem indukovaný edém tlapky (CPE)

5 Edém zadních tlapek byl indukován u samčích krys podle způsobu popsaného v Winter *et al.*,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 111, 544. Samčím Sprague–Dawley krysám vážícím od 170 do
190 g byly aplikovány testované sloučeniny perorálně 1 hodinu před subplantární injekcí 0,1 ml
10 1% karagenanu sodného (lambda carragenan, Sigam Chemical Co., St. Louis, MO) do pravé
zadní tlapky. Objemy (ml) pravé zadní tlapky se měří bezprostředně po injekci karagenanu pro
měření objemů základní linie se použilo pletysmografu Muxco (Buxco Electronics, Inc. Troy,
NY). Po 3 hodinách od injekce karagenanu se přeměří pravá tlapka a vypočte se pro každou
krysu edém tlapky odečtením nulového čtecího času od 3 hodiny. Data jsou uvedena
v procentech střední inhibice $\pm$ SEM. Statistický význam výsledků se analyzuje Dunnettsovým
15 mnohočetným srovnávacím testem, kde $p < 0,05$ se považuje za statisticky významné.

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

20 Model karagenanem indukovaných vzduchových váček (CAP), při kterých dochází k biosyntéze
prostaglandinu. Vzduchové váčky se tvoří na zádech samčích krys Sprague–Dawley injekcí
20 ml sterilního vzduchu v den 0. Po 3 dnech se váčky znovu nafouknou další dávkou 10 ml
sterilního vzduchu. V 7 den se do váček k indukování zánětlivé reakce, která je charakterizována
25 uvolňováním prostaglandinu, injikuje 1 ml fyziologického roztoku obsahujícího 0,2% lambda
karagenan (Sigma Chemical Co.). Testované sloučeniny jsou dávkovány od 0,1 do 10 mg/kg
30 minut před karagenanem. Po 4 hodinách se karagenanem injektovaný váček vymyl a hladiny
prostaglandinu se určily stanovením enzymu imunochemickou metodou komerčně dostupnými
soustavami. Procentuální inhibice byly vypočteny srovnáním odezev u zvířat, kterým byl
30 aplikován pouze nosič, oproti těm, kterým byly aplikovány sloučeniny. Hodnoty inhibice Cox–2,
které jsou parentetikální, indikují hodnoty ED₅₀.

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

Tabulka 3

Číslo příkladu	Inhibice CPE(%) při 10 mg/kg	Inhibice CAP(%) při 3 mg/kg
11	47	77,5 ED ₅₀ = 0,57
12	ED ₃₀ =0,82	80,5 ED ₅₀ = 0,7
26	33	ED ₅₀ =1,4
22	41	ED ₅₀ =0,9
29	26	75
77	40	ED ₅₀ =1,4

Stanovení celých lidských krevních destiček

5 Cyklooxygenasa-1

Krev antikoagulovaná heparinem byla inkubována léčivými rozpuštěnými v DMSO. Vzorky byly inkubovány při teplotě 37 °C po dobu 4,5 hodiny, poté byl přidán kalciový ionofor na konečnou koncentraci 30 μM a směs byla inkubována po dobu 30 minut. Reakce byla zastavena přidáním EGTA a studeného methanolu (50% konečné koncentrace). Po 18 hodinách při teplotě -70 °C byly pláty centrifugovány a supernatanty analyzovány na TXB₂.

Cyklooxygenasa-2

Krev antikoagulovaná heparinem byla inkubována léčivými rozpuštěnými v DMSO. Vzorky byly inkubovány při teplotě 37 °C po dobu 15 minut, poté bylo přidáno 5 μg/ml lipopolysacharid *E.coli* (LPS) a směs byla inkubována po dobu 5 hodin. Reakce byla zastavena přidáním EGTA a studeného methanolu (50% konečné koncentrace). Po 18 hodinách při teplotě -70 °C byly pláty centrifugovány a supernatanty analyzovány na TXB₂.

Příklad 12 – Stanovení celých lidských krevních destiček – Cox-1 – IC₅₀=29,12 μM

20 Příklad 12 – Stanovení celých lidských krevních destiček – Cox-2 – IC₅₀=0,47 μM

Příklad 12 – Stanovení celých lidských krevních destiček – Cox-1 =55,5% při 30 μM

Příklad 12 – Stanovení celých lidských krevních destiček – Cox-2 =85% 0,03 μM

25 Byla zjištěna překvapivě dobrá inhibice Cox-2 a aktivity *in vivo* sloučeninou 4-hydroxyalkoxy-3(2H)-pyridazinon. Navíc při srovnání s 4-alkoxy-3-(2H)-pyridazinony mají typicky hydroxyalkoxy sloučeniny lepší perorální farmakokinetický profil, např. lepší poločas plazmy, koncentrační maximum plazmy a oblast pod křivkou. Sloučenina podle příkladu 375 např. vykazuje 14-denní μM koncentraci (v závislosti na dávce 10 mg/kg) 0,0, zatímco sloučenina podle příkladu 451 vykazuje 3,43 μM hladinu. Navíc poločas u krysy IV (3 mg/kg) pro
30 sloučeninu podle příkladu 375 byl 1,8, zatímco sloučeniny podle příkladu 451 byl 69.

Předpokládá se, že 4-hydroxyalkoxy sloučeniny jsou preferovány před výchozími alkoxy sloučeninami s ohledem na jednodenní dávkování k dosažení predikovatelných expozičních hladin v širokém rozpětí dávek při stále produkci protizánětlivého účinku.

Farmaceutické přípravky

Předložený vynález také poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeniny předloženého vynálezu připravené společně s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči. Farmaceutické přípravky předloženého vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny předloženého vynálezu připravené 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 látku jakéhokoliv typu. Příklady látek, které mohou být podávány jako farmaceuticky přijatelné nosiče jsou cukry, např. laktóza, glukóza a sacharóza; škroby, např. kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty, např. natrium-karboxymethylcelulosa, ethylcelulosa a acetát celulosy; tragant rozdrcený na prášek; slad; želatina; mastek; excipienty, např. kakaové máslo a čípky z vosku; oleje, např. arašídový olej, bavlníkový olej; šafránový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuřičný olej a sójový olej; glykoly; např. propylenglykol; estery, např. ethyloléat a ethyllaurát; agar; pufrující činidla např. hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; alginová kyselina; vodu neobsahující pyrogen; izotonický fyziologický roztok; Ringerův roztok; ethylalkohol a fosfátové pufrovací roztoky, jakož i jiné netoxická, slučitelná maziva, např. natrium-laurylsulfát a stearát hořečnatý, jakož i barvicí agens, uvolňovací agens, prostředky, koutovací prostředky, sladidla, prostředky vytvářející chuť a prostředky uvolňující vonné látky, ochranné prostředky, v přípravcích mohou být také přítomny antioxidační přípravky, podle posouzení 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), bukálně nebo jako perorální nebo nazální spreje.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi účinné při ošetření různých chorob nebo stavů onemocnění, např. zánětlivých onemocnění, dysmenorei, astmatu, předčasných porodních stahů, adheze a určité pánevní adheze, osteoporózi a spondylitidy ztuhnutí kloubu. Současně léčiva Ltd, ID Patent Fast Alert, AG16, 9. 5. 1997.

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

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

Navíc sloučeniny předloženého vynálezu mohou být velmi účinné při poskytování způsobu inhibice biosyntézy prostaglandinu zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo proléčivo.

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

Dávky v tekuté formě pro perorální aplikaci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin, dávky v tekuté formě mohou obsahovat inertní ředící roztoky běžně používané v oboru např. například vodu nebo jiné rozpouštědla, solubilizující agens a emulgátory, např. ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkové, podzemnice olejně, kukuřičné, zárodečné, olivo-

vé, ricinové a sezamové oleje, apod.), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi. Vedle inertních ředicích roztoků, mohou perorální přípravky také zahrnovat adjuvans, např. detergenty, emulgátory a suspenzační prostředky, přisilující prostředky, prostředky vytvářející chuť a prostředky uvolňující vonné látky.

5

Injikovatelné přípravky, např. sterilní injikovatelné vodné nebo olejovité suspenze mohou být připraveny, 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 ředicích roztocích nebo rozpouštědlech jako např. roztok v 1,3–butandiolu. Mezi vhodné nosiče 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, např. olejová kyselina jsou používány při přípravě injikovatelných přípravků.

15

Injikovatelné preparáty mohou být sterilizovány jakoukoliv metodou známou v oboru např. filtrací přes filtr pracující na principu bakteriální filtrace nebo vložením sterilizujícího agens ve formě sterilních pevných přípravků, které mohou být rozpuštěny nebo před použitím dispergovány ve sterilní vodě nebo jiném sterilním, injikovatelném prostředku.

20

Aby se prodloužil efekt léku, je často žádoucí při podkožní a intramuskulární injekci zdržet absorpci léku, což může být dosaženo tekutými suspenzemi 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 lze pomalejší absorpce parenterálně aplikované formy léku dosáhnout rozpuštěním nebo suspendováním léku v olejovitém nosiči. Injikovatelné depotní formy jsou vyrobeny připravením mikroopouzdřených maticí léku v biologicky degradovatelných polymerech, např. polyaktid–polyglykolidu. Míra uvolňování léku může být regulována v závislosti na poměru léku ku polymeru a charakteru 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 vhodné pro kontakt s tkáněmi těla.

25

30

Přípravky pro rektální nebo vaginální aplikaci jsou výhodné čípky, které mohou být připraveny namícháním sloučenin tohoto vynálezu s vhodnými nedráždivými excipienty nebo nosiči, např. kakaové máslo, polyethylenglykol nebo čípky z vosku, které jsou pevné při pokojové teplotě, ale tekuté při teplotě těla, a tudíž roztají v konečníku nebo vaginální kavitě a uvolní tak aktivní sloučeninu.

35

Dávky v pevné formě pro perorální aplikaci zahrnují kapsle, tablety, pilule, zasypy a granule. V takovýchto pevných dávkovacích formách je aktivní sloučenina obvykle smíchána s alespoň jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem, např. citrát sodný nebo fosforečnan divápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnidly, např. škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina orthokřemičitá, b) pojivy, např. karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a klovatina, c) zvlhčovacími prostředky, např. glycerol, d) dezintegrujícími prostředky, např. agar–agar, uhličitán vápenatý, bramborový nebo topiokový škrob, kyselina alginová, určité silikáty a uhličitán vápenatý, e) inhibitory roztoků, např. parafin, f) akcelerátory absorpce, např. kvarterní amoniové sloučeniny, g) detergenty, např. cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) adsorbenty, např. kaolin a bentonitový kaolín a (i) mazivy, např. stearát vápenatý, stearát hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, natriumlaurylsulfát a jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens.

45

50

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.

55

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikrozapouzdřené formě s jedním nebo více shora uvedenými nosiči. Dávky v pevné formě, např. tablety, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdry, např. 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, např. 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, např. stearát hořečnatý a mikrokrytalická celulóza. V případě kapslí, tablet a pilulí 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 pufrem 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, např. zvířecí a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škroby, tragant, deriváty celulósy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu orthokřemičitou, mastek, oxid zinečnatý nebo jejich směsi.

Zásypy a spreje mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny tohoto vynálezu, excipienty, např. laktóza, mastky, kyselinu orthokřemičitou, hydroxid hlinitý, silikát vápenatý a polyamidový prášek nebo směsi těchto látek. Spreje mohou dále obsahovat obvyklé propelenty, např. 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 matici 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 záležet 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 životnímu stylu 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 váhy denně nebo preferovanější je od 0,1 do asi 100 mg/kg tělesné váhy pro perorální

aplikaci 0,01 do asi 10 mg/kg pro parenterální aplikaci denně. Přípravky v jediné dávce mohou obsahovat množství nebo části těchto množství k vytvoření denní dávky.

5 Množství aktivní složky, které může být kombinováno s látkami nosiče k vytvoření jediné 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);
10 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.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Sloučenina vybrána ze skupiny

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

25 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

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

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

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

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

35 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

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

40 2-(4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

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

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

45 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

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

- 2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-fluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 5 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 10 2-(3-chlorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 15 2-(3-chlorfenyl)-4-(4-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (S)-2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (R)-2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 20 (S)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (S)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 25 (R)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (R)-2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (S)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 30 (S)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (R)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 35 (R)-2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 40 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;

- 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)-fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 5 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;
- 2-(3-chlorfenyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 10 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-[(3-trifluormethyl)fenyl]-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon; a
- 15 2-[(3-trifluormethyl)fenyl]-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.
- 2. Sloučenina vybrána ze skupiny sestávající z**
- 20 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;
- 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon;
- 25 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (S)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 30 (S)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (R)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- (R)-2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 35 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(2H)-pyridazinon; a
- 2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(aminosulfonyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;
- 40 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

3. Sloučenina vybrána ze skupiny sestávající z

N-[[4-[2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]-sulfonyl]acetamid;

sodná sůl N-[[4-[2-(4-fluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

N-[[4-[2-(3,4-difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid;

5 sodná sůl N-[[4-[2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid;

10 sodná sůl N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

N-[[4-[2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid;

sodná sůl N-[[4-[2-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

15 N-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid;

sodná sůl N-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-hydroxy-2-methyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

20 N-[[4-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamid; a

sodná sůl N-[[4-[2-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propoxy)-2H-pyridazin-3-on-5-yl]fenyl]sulfonyl]acetamidu;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

25 **4.** 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-methylsulfonyl]fenyl]-3-(2H)-pyridazinon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

5. Farmaceutická kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 a farmaceuticky přijatelný nosič.

30

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 pro použití jako terapeutický prostředek.

7. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 pro výrobu léčiva pro inhibici biosyntézy prostaglandinu u savce při potřebě takového ošetření.

35

8. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, horečky, zánětu, revmatické artritidy, osteoartritidy, adheze a karcinomu.

40

Konec dokumentu
