

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 64950 B1

(51) Int.Cl.

C 07 D 231/06 (2006.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105005
(22) Заявено на 28.11.2000
(24) Начало на действие
на патента от: 27.05.1999

Приоритетни данни

(31) P 9801129 (32) 29.05.1998 (33) ES

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2001
(45) Отпечатано на 31.10.2006
(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.2006
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S. A.,
E - 08041 BARCELONA, AVENIDA MARE
DE DEU DE MONTSERRAT, 221 (ES)

(72) Изобретател(и):
Maria Rosa Cuberes-Altisent
Juana Maria Berrocal-Romero
Maria Montserrat Contijoch-Llobet
Jordi Frigola-Constansa
Barcelona (ES)

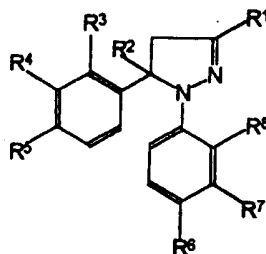
(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/ES1999/000156, 27.05.1999

(87) № и дата на PCT публикация:
WO1999/062884, 09.12.1999

(54) ПИРАЗОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ КАТО
ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до нови пиразолинови производни с обща формула



в която значенията на заместителите са посочени в описанието, до техни физиологично приемливи соли, до използването им в хуманната и ветеринарна медицина и до фармацевтични състави, които ги съдържат. Производните се използват във фармацевтичната промишленост като междинни съединения за получаване на лекарствени средства, например за лечение на възпаления и нарушения, свързани с възпаления, и други състояния с посредник циклооксигеназа-2, например артрит, болки или температура.

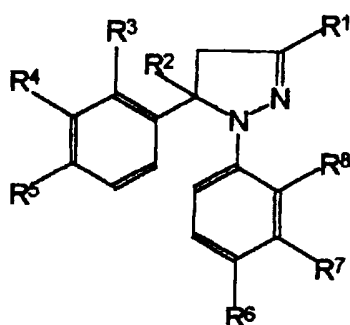
16 претенции

BG 64950 B1

(54) ПИРАЗОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ КАТО ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови пиразолинови производни с обща формула (I), до техни физиологично приемливи соли, до методи за получаване и използването им като лекарствени средства в хуманната или ветеринарна медицина и до фармацевтични състави, които ги съдържат.



(I)

Новите съединения, предмет на настоящото изобретение, могат да се използват във фармацевтичната индустрия като междинни съединения за получаването на лекарствени средства.

Предшестващо състояние на техниката

Нестероидните противовъзпалителни лекарства (NSAIDS) традиционно се класифицират като противовъзпалителни, антипиретични и аналгетични средства за симптоматично облекчаване на възпаление, температура и лека до умерена болка. Главните предназначения на тези лекарства са остеоартрит, ревматоиден артрит и други възпалителни заболявания на ставите, както и за лечението на свързани с малки поражения възпаления и като аналгетици със широко приложение. NSAIDS са главно инхибитори на акутната възпалителна реакция, но при ревматоидни нарушения те имат малък ефект върху свързаните с тях появяващи се в тъканите дегенеративни промени.

Откриването на главния механизъм на

действие на NSAIDS чрез инхибиране на циклооксигеназа (COX) [J. R. Vane, Nature, 1971, 231, 232] дава задоволително обяснение на тяхното лечебно действие и установява важността, която някои простагландини имат като посредници при възпалително заболяване [R. J. Flowe, J. R. Vane, Biochem. Pharm., 1974, 23, 1439; J. R. Vane, R. M. Botting, Postgrad Med. J., 1990, 66 (Suppl. 4), S2]. Стомашната токсичност на класическите NSAIDS, както и техните благоприятни ефекти, се дължат на потискането на простагландиновата синтеза чрез инхибиране на COX ензима. При все че са използвани няколко начина (покрытие за тънките черва на лекарствената формулировка за да се предпази от абсорбиране в стомаха, парентерално приложение, формулиране на пролекарството и т.н.) за намаляване на провокираните от NSAIDS стомашно-чревни поражения, никоя от тези мерки не повлиява съществено на съпътстващите сериозни вредни реакции като перфорация и хеморагия. Откритието на индуцирана простагландин-синтетаза, наречена циклооксигеназа-2 (COX-2), различна от съставния ензим, напоследък наречен циклооксигеназа-1 (COX-1) [J. Sirois, J. R. Richards, J. Biol. Chem., 1992, 267, 6382], възобнови интереса към разработване на нови противовъзпалителни лекарства. Идентифицирането на изоформата COX-2 доведе до хипотезата, че тя може да е отговорна за продукцията на простагландини на места, където се появява възпаление. В резултат селективното инхибиране на този изоензим би намалило възпалението, без да се получават странични ефекти като стомашна и бъбречна токсичност. COX-1 изоензимът се експресира главно в повечето тъкани с функция да синтезират простагландини, които регулират нормалната клетъчна активност. От друга страна нормално изоензима COX-2 не присъства, но при хронично възпаление нивата на протеин COX-2 се увеличават успоредно със свръхпродукцията на простагландини [J. R. Vane, R. M. Botting, Inflamm. Res., 1995, 44, 1]. Поради това, селективен COX-2 инхибитор има същите противовъзпалителни, антипиретични и аналгетични свойства както обичайните нестероидни противовъзпалителни средства и също така инхибира предизвикани от хормони маточни контракции и има силен противокар-

циногенен ефект и благоприятен ефект при предпазване от развитието на Алцхаймерова болест. От друга страна селективен COX-2 инхибитор намалява потенциалната стомашно-чревна токсичност, намалява потенциалните бъбречни странични ефекти и намалява ефекта от времето на кървене.

Трипространствената структура на COX-1 е определена чрез рентгенова дифракция [D. Picot, P. J. Loll, R. M. Garavito, *Nature* 1994, 367, 243]. Три от спиралите на структурата образуват входа към циклооксигеназния канал и включването му в мембраната позволява на арахидоновата киселина да достигне до активното място от вътрешната страна на двойния слой. Активното място на циклооксигеназата е голям хидрофобен канал и авторите спорят дали NSAIDS инхибират COX-1 чрез изключване на арахидоновата киселина от горната част на канала. Напоследък [R. S. Service, *Science*, 1996, 273, 1660] е описана трипространствената структура на COX-2, което позволява сравняване на сходствата и разликите между двете изоформи и с това изследване на нови лекарства, които селективно инхибират COX-2. Структурите на COX-1 и COX-2 показват, че местата в които противовъзпалителните средства се свързват с ензима са много сходни, но има разлика в най-малко една съществена аминокиселина. Обемният изолевцин, присъстващ в активното място на COX-1, се замества с валин в COX-2. Изолевцинът блокира страничната кухня, която е отделена от главната връзка в двата изоензима. Блокираната кухня на COX-1 не пречи на свързването на класическите NSAIDS, но инхибитор, който се нуждае от допълнителна опорна точка доставена от страничната кухня, ще се свърже по-лесно към COX-2 отколкото към COX-1. В резултат модела на нова генерация противовъзпалителни средства ще е този, при който инхибиторите на циклооксигеназата имат голямо предпочитание към страничната кухня на COX-2.

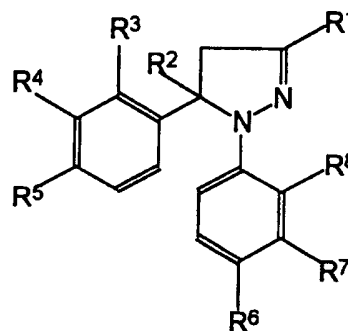
В химическата литература са описани производни на азотсъдържащи хетероциклични аромати на пет мембрани с COX-2 инхибиторска активност. Такива азолови производни са пироли [W. W. Wilkerson, et al., *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 988; W. W. Wilkerson, et al.,

J. Med. Chem., 1995, 38, 3895; I. K. Khanna, et al., *J. Med. Chem.*, 1977, 40, 1619], пиразоли [T. D. Penning, et al., *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 1347; K. Tsuji, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 987; K. Tsuji, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 1475] или имидазоли [Khanna, et al., *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 1634].

Сега бе намерено, че новите съединения, производни на пиразолините с обща формула (I), показват интересни биологически свойства и те ги правят особено ценни за използването им в хуманната и/или ветеринарна медицина. Съединенията, предмет на настоящето изобретение, са полезни като средства с противовъзпалителна активност и за други заболявания, при които циклооксигеназа-2 играе роля, без те да имат стомашната и бъбречна токсичност на класическите NSAIDS.

Техническа същност на изобретението

Изобретението осигурява нови пиразолини, които инхибират ензима циклооксигеназа-2 и имат приложение в хуманната и/или ветеринарна медицина като противовъзпалителни средства и при други заболявания, при които циклооксигеназа-2 играе роля, като те притежават малка или нямат стомашна и бъбречна токсичност. Поради това тези противовъзпалителни средства имат по-безопасен профил. Новите съединения, предмет на настоящето изобретение, са производни на делта²-пиразолини, също така известни като 4,5-дихидро-1H-пиразоли. Поради това те са неароматни нитрирани хетероциклични съединения. В резултат на това пиразолиновите пръстени не са плоскостни, за разлика от описаните по-рано азולי. Съединенията, предмет на настоящето изобретение, имат обща формула (I):



(I)

в която R^1 означава водород, метил, флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, карбоксилна киселинна група, нисш карбоксилат с 1 до 4 въглеродни атоми, карбоксамид или циано група,

R^2 означава водород или метилова група,

R^3 , R^4 , R^7 и R^8 са еднакви или различни и означават водород, хлор, флуор, метил, трифлуорометил или метокси група,

един от R^5 и R^6 означава водород, хлор, флуор, метил, трифлуорометил, метокси или трифлуорометокси група, а другият от R^5 и R^6 означава метилсулфонил, аминосулфонил или ацетиламиносулфонилова група;

при условие, че когато R^1 означава метилова група, тогава:

R^2 означава водород или метилова група,

R^3 и R^8 са еднакви или различни и означават водород, хлор или флуор, метил или трифлуорометилова група;

R^4 означава водород или флуор, метил, трифлуорометил или метокси група;

R^5 означава флуор, трифлуорометил, трифлуорометокси, метилсулфонил или аминосулфонил;

R^6 означава водород, хлор, флуор, метил, трифлуорометил, метокси, трифлуорометокси, метилсулфонил или аминосулфонилова група;

при условие, че един от двата R^5 и R^6 означават метилсулфонил или аминосулфонилова група и

R^7 означава водород, хлор или флуор, метил, трифлуорометил или метокси група.

Новите съединения с обща формула (I) имат асиметричен въглероден атом и могат да се получат енантиомерно чисти или като рацемати. Рацематите на съединенията (I) могат да се разделят в оптичните си изомери чрез обичайни методи, например разделяне посредством хроматографиране върху хирална стационарна фаза, фракционна кристализация на техните диастереоизомерни соли, които могат да се получат чрез взаимодействие на съедине-

нията (I) с енантиомерно чисти киселини. Те могат също така да се получат чрез енантioseлективен синтез при използване на енантioseмерно чисти хирални източници.

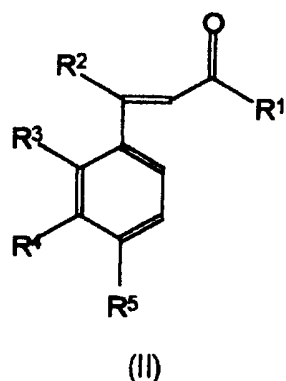
Изобретението се отнася също така и до физиологично приемливи соли на съединенията с обща формула (I), по-специално до присъединителни соли образувани с минерални киселини като хлороводородна, бромоводородна, фосфорна, сярна, азотна и т.н. и с органични киселини като лимонена, малеинова, фумарова, винена киселина или нейни производни, *p*-толуенсулфонова, метаносулфонова, камфорсулфонова и т.н.

Новите производни с обща формула (I) могат да се използват при бозайници, включително хора, като противовъзпалителни средства за лечение на възпаления и на други нарушения, свързани с възпаления, като аналгетици за лекуване на болка и мигрена и като антипиретици при лечението на температура. Например новите производни с обща формула (I) могат да се използват при лечението на артрит, включително, без да се ограничава до това, на ревматоиден артрит, спондилоартрит, подагрен артрит, системен *lupus erythematosus*, остеоартрит и младежки артрит. Новите производни с обща формула (I) могат да се използват при лечението на астма, бронхит, менструални нарушения, тендинит, бурсит и различни степени на засягане на кожата като псориаза, екзема, изгаряния и дерматити. Новите производни с обща формула (I) могат да се използват също така при лечението на стомашно-чревни нарушения като синдром на възпалени тънки черва, болестта на Crohn, гастрит, синдром на възпалено дебело черво и улцерозен колит.

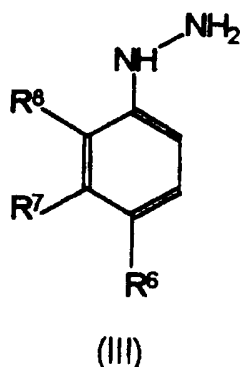
Новите производни с обща формула (I) могат да се получат съгласно изобретението като се следват методите показани по-долу.

Метод А

Получаването на съединенията с обща формула (I) се извършва чрез взаимодействие на съединение с обща формула (II)



в която R^1 означава водород, метил, флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, карбоксилна група и R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имат значенията дадени при обща формула (I) с фенилхидразини с обща формула (III) в базова или солева форма



в която R^6 , R^7 и R^8 имат значенията дадени по-горе при обща формула (I).

Реакцията се провежда в присъствието на подходящ разтворител например алкохоли като метанол, етанол, етери като диоксан, тетраhydroфуран или смеси от тях или други разтворители. Реакцията протича в кисела среда, която може да бъде органична, като например оцетна киселина или неорганична, като например хлороводородна киселина или в смес от двете или в алкална среда като например пиперидин, пиперазин, натриев хидроксид, калиев хидроксид, натриев метоксид или натриев етоксид или в смес от тях. Киселата или алкална среда може самата тя да служи за разтворител. Най-подходящите температури варират между стайна и тази на кипене на разтворителя, а времето на реагиране може да бъде от няколко часа до няколко дни.

Метод В

Получаването на съединенията с обща формула (I), в която R^1 е карбоксилат на нисш алкил с 1 до 4 въглеродни атома и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията дадени по-горе, се осъществява чрез взаимодействие на съединение с обща формула (I), в което R^1 е карбоксилна група (COOH) и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията дадени по-горе, с подходящ реактив като например тионилхлорид или оксалилхлорид за да образува киселинен хлорид и след това провеждане на реакцията на естерификация с алифатен алкохол с 1 до 4 въглеродни атома в присъствието на органична база като триетиламин или пиридин, или чрез директно взаимодействие на карбоксилна киселина със съответния безводен алкохол наситен с газообразен хлороводород. Реакцията се провежда в среда на реактива като разтворител или в други подходящи разтворители като халогенирани въглеводороди например дихлорометан, хлороформ или тетраhydroметан, етери като диоксан, тетраhydroфуран, етилов етер или диметоксиетан. Най-подходящи температури са тези между 0°C и тази на кипене на разтворителя, а времето на реагиране е между 10 min и 24 h.

Метод С

Получаването на съединения с обща формула (I), в която R^1 означава карбоксамидна група и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията дадени по-горе, се провежда при взаимодействие на съединение с обща формула (I), в което R^1 означава карбоксилна група (COOH) и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията дадени по-горе, с подходящ реактив като например тионилхлорид или оксалилхлорид за да образува съответния киселинен хлорид и след това взаимодействие с амоняк, който може да бъде под формата на концентриран воден разтвор или разтворен в подходящ разтворител. Реакцията се провежда в подходящ разтворител като например етери, примерно диоксан, тетраhydroфуран, етилов етер или диметилоксиетан. Най-подходящите температури варират между 0°C и тази на кипене на разтворителя, а времето на реагиране е между 1 и 24 h.

Метод D

Получаването на съединения с обща

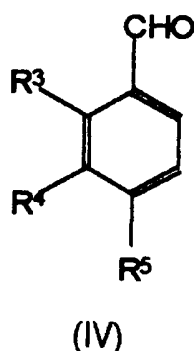
формула (I), в която R^1 означава циано група и $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ и R^8 имат значенията дадени по-горе, се провежда при взаимодействие на съединение с обща формула (I), в която R^1 означава карбоксамидна група и $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ и R^8 имат значенията дадени по-горе, с подходящ реактив като например комплекса диметилформамид-тионил хлорид или метансулфонил хлорид. Реакцията се провежда в подходящ разтворител като например диметилформамид или пиридин. Най-подходящите температури варират между 0°C и тази на кипене на разтворителя, а времето на реагиране е между 15 min и 24 h.

Метод Е

Съединенията с обща формула (II), междинните съединения при получаване на съединенията с обща формула (I), са търговски достъпни или могат да се получат при използване на различни известни методи, между които са следните:

Метод Е-1

Получаването на съединение с обща формула (II), в която R^1 означава моно-, ди- или трифлуорометилова група, R^2 означава водороден атом и R^3, R^4 и R^5 имат значенията дадени по-горе за съединенията с формула (I), се провежда при взаимодействие на бензалдехид с обща формула (IV)

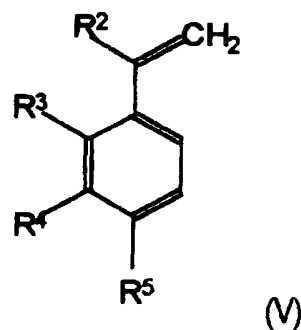


в която R^3, R^4 и R^5 имат значенията дадени по-горе за съединенията с формула (I), с N-фенил(моно-, ди или трифлуоро)ацетимидил хлорид в присъствието на диалкилфосфонат като диетилметилфосфонат и силна органична база като LDA (литиев диизопропиламид) или чрез реакцията на Wittig с моно-, ди- или трифлуороацетилметилентрифенилфосфоран и база като натриев карбонат или калиев карбо-

нат. Реакцията се провежда в подходящ разтворител като например дихлорометан, хлороформ или бензен или етер като тетраhydroфуран, етилов етер, диметоксиетан или диоксан. Най-подходящите температури варират между -70°C и тази на кипене на разтворителя, а времето на реагиране варира между 15 min и 20 h.

Метод Е-2

Получаването на съединение с обща формула (II), в която R^1 означава метилова или трифлуорометилова група, R^2 означава метилова група и R^3, R^4 и R^5 имат значенията дадени по-горе за съединенията с формула (I), се провежда при взаимодействие на съединение с обща формула (V)

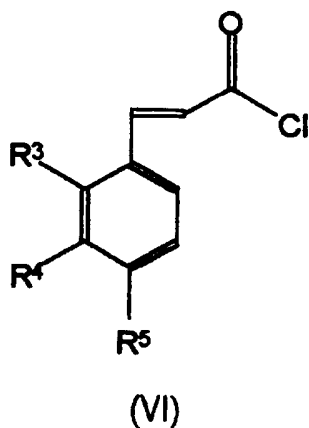


в която R^2 означава метилова група и R^3, R^4 и R^5 имат значенията дадени по-горе за съединенията с формула (I), с моно-, ди- или трифлуороцетен анхидрид в присъствие на комплекса диметил сулфид-боров трифлуорид. Реакцията се провежда в подходящ разтворител, например халогенирани въглеводороди като дихлорометан, хлороформ или тетрахлорометан или етери като диоксан, тетраhydroфуран, етилов етер или диметоксиетан. Най-подходящите температура варират между -70°C и тази на кипене на разтворителя, а времето на реагиране варира между 20 min и 20 h.

Метод Е-3

Получаването на съединение с обща формула (II), в която R^1 означава метилова или трифлуорометилова група, R^2 означава водороден атом и R^3, R^4 и R^5 имат значенията дадени по-горе за съединенията с формула (I), се провежда по различни методи между които могат да се намерят например реакцията на Claisen-Schmidt при взаимодействие на бен-

залдеhid с обща формула (IV) и ацетон или 1,1,1-трифлуороацетон в присъствието на воден разтвор на алкален хидроксид като натриев хидроксид или калиев хидроксид или оцетна киселина и пиперидин; реакцията на Wittig-Horner при взаимодействие на бензалдеhid с обща формула (IV) и 2-оксо-алкил фосфонат в присъствието на воден разтвор на база като примерно калиев карбонат или калиев бикарбонат; взаимодействие на бензалдеhid с обща формула (IV) и алфа,алфа-бис(триметилсилил)-трет.-бутилкетимин в присъствието на Луисова киселина като цинк дибромид например или при взаимодействие на съединение с обща формула (VI):



в което R^3 , R^4 и R^5 имат значенията дадени по-горе за съединенията с формула (I), с триметилалуминий в присъствието на алуминиев трихлорид.

Реакцията се провежда в подходящ разтворител, например алкохол като метанол или етанол, халогениран въглеродород като въглероден тетрахлорид, хлороформ или дихлорометан, етер като тетраhydroфуран, етилов етер, диоксан или диметоксиетан, вода или смес от тях. Температурата на реакцията може да варира между -60°C и тази на кипене на разтворителя, а времето на реагиране варира между 2 h и няколко дни.

Метод Е-4

Получаването на съединения с обща формула (II), в които R^1 и R^2 означават водороден атом и R^3 , R^4 и R^5 имат значенията дадени по-горе за съединенията с формула (I), се

провежда при следване на различни методи между които са например реакцията на Wittig-Horner при взаимодействие на бензалдеhid с обща формула (IV) и след това редуциране на ненаситения алфа,бета естер с метален хидрид като диизобутилалуминиев хидрид (Dibal); чрез взаимодействие на бензалдеhid с обща формула (IV) и алфа,алфа-бис(триметилсилил)-трет.-бутилацеталдимин в присъствието на Луисова киселина като цинк дибромид или при кондензиране на бензалдеhid с обща формула IV с ацеталдеhid в присъствието на алкален хидроксид като натриев или калиев хидроксид.

Метод F

Получаването на съединения с обща формула (I), в които R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 имат значенията дадени по-горе, и един от R^5 и R^6 означава водород, хлор, флуор, метил, трифлуорометил, метокси или трифлуорометокси група, а другия от R^5 и R^6 означава ацетиламиносулфонилова група се провежда при взаимодействие на съединение с формула (I), в което R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 имат значенията дадени по-горе и един от R^5 и R^6 означава водород, хлор, флуор, метил, трифлуорометил, метокси или трифлуорометокси група, а другия от R^5 и R^6 означава ацетиламиносулфонилова група с подходящ реактив като например ацетилхлорид или оцетен анхидрид. Реакцията протича в отсъствие на разтворител или в подходящ разтворител като например диметилформамид или пиридин. Най-подходящите температури варират между 0°C и тази на кипене на разтворителя, а времето на реагиране е между 15 min и 14 h.

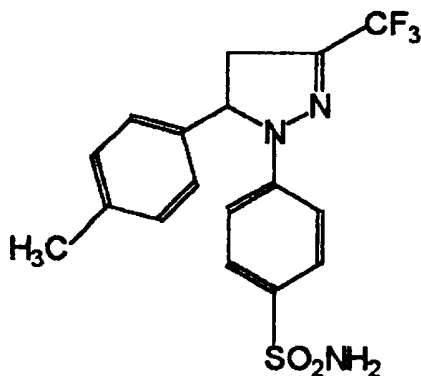
Изобретението се отнася до фармацевтични състави, които включват освен фармацевтично приемлив пълнител, най-малко едно съединение с обща формула (I) или негова физиологично приемлива сол. Изобретението се отнася също така до използването на съединение с обща формула (I) и неговите физиологично приемливи соли като лекарство средство при лечение на възпаление и/или за лечение на други нарушения свързани с възпаление. В следващите примери е дадено получаването на новите съединения съгласно изобретението. Описани са също така и някои типични форми за различни области на прило-

жение както и фармацевтични рецептури, приложими към съединенията от изобретението. Дадените по-долу примери са дадени само за илюстрация, без да ограничават обхвата на изобретението по какъвто и да е начин.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1 (дадено под No 1 в таблиците)

1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пирозол



Получаване на (Е)-1,1,1-трифлуоро-4-(4-метилфенил)-3-бутен-2-он (метод Е-1)

В колба с инертна атмосфера се въвеждат 15 ml безводен тетраhydroфуран и колбата се охлажда до -70°C . Прибавят се разтвор на 2 M LDA в тетраhydroфуран-хексан (5 ml, 10 mmol) и диетилметилфосфонат (0.75 ml, 5 mmol), разтворен в 5 ml тетраhydroфуран и колбата се бърка в продължение на 30 min. След това на капки се прибавя N-фенилтрифлуороацетимидохлорид (1.04 g, 5 mmol) (получен съгласно Tumura K.: Mizukami, H. et al., J. Org. Chem., 1993, 58, 32 - 35) като през това време бъркането продължава при същите условия 1 h. Прибавя се p-толуеналдехид (0.6 g, 5 mmol), охлаждащата баня се отстранява и колбата се оставя при бъркане при стайна температура 16 h. При бъркане се прибавя 10 ml 2 N HCl за нови 4 h. Тетраhydroфуранът се отстранява на ротационен изпарител, сместа се екстрахира с етилов етер (3 x 20 ml) и събраните органични екстракти се промиват с 5 % разтвор на натриев бикарбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид до достигане на $\text{pH} \approx 6$. Сместа се суши над безводен натриев сулфат и се изпарява. Су-

ровото масло се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел под налягане (елуира се с етилацетат - петролеев етер 1:9) за да се получи (Е)-1,1,1-трифлуоро-4-(4-метилфенил)-3-бутен-2-он (0.8 g, добив 75 %) под формата на бистро масло.

ИЧ (филм, cm^{-1}): 1715, 1601, 1201, 1183, 1145, 1056, 811, 703.

^1H -ЯМР (CDCl_3): делта 2.4 (s, 3H), 6.97 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H).

Тънкослойна хроматография (ТСХ) (петролеев етер): $R_f = 0.16$.

Получаване на 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-3-флуорометил-1Н-пиразол (Метод А)

Разтвор на 4-(аминосулфонил)фенилхидразин хидрохлорид (0.82 g, 3.69 mmol) и (Е)-1,1,1-трифлуоро-4-(4-метилфенил)-3-бутен-2-он (0.79 g, 3.69 mmol) в 15 ml оцетна киселина се кипят 3 h под азотна атмосфера. Сместа се охлажда, излива се във вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният разтвор се промива с вода, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява до сухо под вакуум. Така полученият суров продукт изкрис- тализира от етанол - петролеев етер за да даде 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-3-флуорометил-1 Н-пиразол (0.65 g, добив: 45 %) т.т. $140-3^{\circ}\text{C}$.

ИЧ (KBr, cm^{-1}): 3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097.

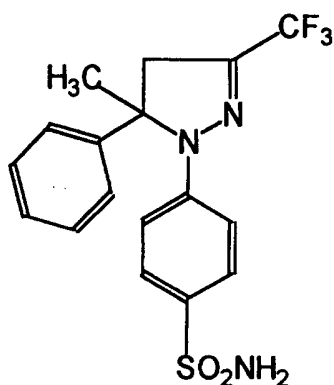
^1H -ЯМР (CDCl_3): делта 2.34 (s, 3H), 2.99 - 3.06 (dd, $J=6.9$, 14 Hz; 1H); 3.66-3.73 (dd, $J=12.6$ и 14 Hz, 1H); 4.69 (br s, 2H), 5.38-5.45 (dd, $J=6.9$, 12.6 Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H); 5.38 - 5.45 (dd, $J=6.9$, 12.6 Hz, 1H), 7.04 - 7.11 (2d, $J=8.1$, 9.3 Hz, 4H); 7.17 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 20.9; 41.2; 64.5; 113.4; 120.5 (q, $J=268\text{Hz}$); 125.3; 127.6; 130.1; 133.2; 136.7; 138.3; 138.8 (q, $J=38\text{Hz}$); 146.0.

ТСХ (етилацетат): $R_f=0.89$.

Пример 2 (дадено под No 2 в таблици- те)

1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-фенил-3-трифлуорометил-1Н-пиразол



Получаване на (Е)-1,1,1-трифлуоро-4-метил-4-фенил-3-бутен-он (метод Е-2)

Към охладен до -60°C разтвор на боров диметилсулфид-боров трифлуорид (3.9 g, 30 mmol) в 75 ml дихлорометан бавно се прибавя трифлуороцетен анхидрид (6.3 g, 30 mmol). Сместа се разклаща 10 min и бавно се прибавя разтвор на алфа-метилстирен (3.54 g, 30 mmol) в 15 ml дихлорометан като при това се поддържа температура от -60°C . След това се оставя температурата да се повиши до -50°C и при тази стойност се поддържа 15 min, след това се оставя да се покачи до 0°C и сместа се бърка при тези условия 30 min. Прибавят се 50 ml етилов етер и 50 ml воден разтвор на 10 % натриев бикарбонатен разтвор. Фазите се разделят и водната фаза се промива с още етер. Събраните етерни фази се промиват с вода, сушат се над безводен натриев сулфат и се изпаряват до сухо на ротационен изпарител. Така полученият суров продукт се пречиства като се използва колонна хроматография върху силикагел под налягане и се елуира с петролеев етер. Получават се 2.0 g (51 %) nereагирал изходен алфа-метилстирен и 2.35 g (Е)-1,1,1-трифлуоро-4-метил-4-фенил-3-бутен-он (добив: 75 %) под формата на безцветно масло.

ИЧ (филм, cm^{-1}): 1709, 1596, 1204, 1142, 1072.

^1H -ЯМР (CDCl_3): делта 2.71 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.6 (m, 2H).

Получаване на 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-фенил-5-метил-3-трифлуорометил-1H-пиразол (метод А)

В колба с инертна атмосфера се прибавят (Е)-1,1,1-трифлуоро-4-метил-4-(4-метилфенил)-3-бутен-2-он (1.75 g, 8.2 mmol), 4-

(аминосулфонил)фенилхидразин хидрохлорид (2 g, 9 mmol) и пиперидин (0.85 g, 10 mmol), разтворени в 100 ml етанол, и се нагреват при кипене 5.5 h. Сместа се охлажда и разтворителя се отстранява с ротационен изпарител,

прибавя се вода към остатъка и разтвора се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява до сухо. Суровият продукт се пречиства като се използва колонна хроматография над силикагел под налягане, елуира се с етилацетат - петролеев етер (4:6) за да се получи 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-фенил-5-метил-3-трифлуорометил-1H-пиразол под формата на бяло твърдо вещество (1.46 g, добив: 47 %) с т.т. $60-66^{\circ}\text{C}$.

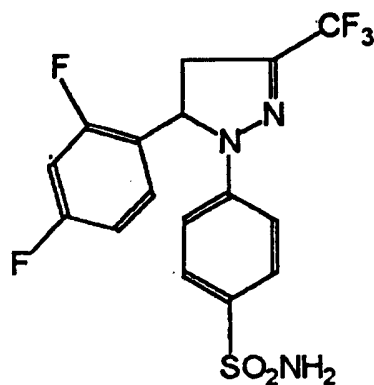
ИЧ (KBr, cm^{-1}): 3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703.

^1H -ЯМР (CDCl_3): делта 1.6 (s, 3H); 2.8 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 4.5 (br s, 2H); 7.2 (m, 3H); 7.4 - 7.55 (m, 4H); 7.7 (d, 2H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 27.6; 54.2; 63.1; 114.6; 124.0 (q, $J=268\text{ Hz}$); 125.6; 127.4; 127.8; 129.1; 131.0; 142.0 (q, $J=38\text{ Hz}$); 142.6; 147.5.

Пример 3 (дадено под No 3 в таблиците)

1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1H-пиразол



Получаване на (Е)-1,1,1-трифлуоро-4-(2,4-дифлуорофенил)-3-бутен-2-он (метод Е-3)

В колба се поставят 2,4-дифлуоробензалдехид (20 g, 0.14 mol), ледена оцетна киселина (12.2 g, 0.2 mol) и пиперидин (12.2 g, 0.14 mol), разтворени в тетраhydroфуран (300 ml). Разтворът се охлажда до $5-10^{\circ}\text{C}$ и през него се барботира CF_3COCH_3 (8 g, 0.07 mol). Кол-

бата се изважда от охладителната баня, температурата се повишава до стайна и сместа се държи при тази температура 1.5 h при непрекъснато бъркане. Отново се прибавя CF_3COCH_3 (5 g, 0.045 mol) и сместа се оставя 1.5 h при бъркане. Отново се прибавя CF_3COCH_3 (5 g, 0.045 mol) и сместа се бърка нови 1.5 h. Този етап се повтаря докато се прибавят общо 35 g (0.31 mmol) CF_3COCH_3 . Разтвор на 20% амониев хлорид (50 ml) се прибавя и разтворителя се отстранява под вакуум. Прибавят се 50 ml вода и разтвора се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, с 5% сярна киселина, с вода и сместа се суши над безводен натриев сулфат. Разтворът се филтрува и изпарява. Полученият суров продукт се дестилира, получават се 18.1 g на (E)-1,1,1-трифлуоро-4-(2,4-дифлуорофенил)-3-бутен-2-он с т.т. 50 - 51° C.

ИЧ (KBr, cm^{-1}): 1717, 1602, 1583, 1277, 1146, 1059, 706.

^1H -ЯМР (CDCl_3): делта 6.9 (m, 2H); 7.05 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.6 (m, 1H); 8.0 (d, $J=16$ Hz, 1H).

Получаване на 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1H-пиразол (метод А)

Разтвор на 4-(аминосулфонил)фенилхидразин хидрохлорид (47.8 g, 0.21 mol) и (E)-1,1,1-трифлуоро-4-(2,4-дифлуорофенил)-3-бутен-2-он (53.1 g от 95 %, 0.21 mol) в 315 ml оцетна киселина се кипи 24 h в атмосфера на азот. Сместа се охлажда, излива се във вода и се филтрува. Промива се с толуен и така получения суров продукт изкрystalизира от изопропанол за да се получат 46.2 g вещество. Матерните води от изкрystalизирането след концентриране дават допълнително още 12.6 g продукт. Общо се получават 58.8 g (68 %) 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1H-пиразол с т.т. 160 - 162° C.

Може да се работи и по следния метод:

В колба с инертна атмосфера се разтваря натриев етоксид (0.53 g, 7.72 mmol) в 45 ml етанол. Прибавят се 1,1,1-трифлуоро-4-(2,4-дифлуорофенил)-3-бутен-2-он (получен съгласно метода Е-1) (0.913 g, 3.86 mmol) и 4-(аминосулфонил)фенилхидразин хлорохидрат (0.87 g, 3.87 mmol) и сместа се кипи 16 h на обратен

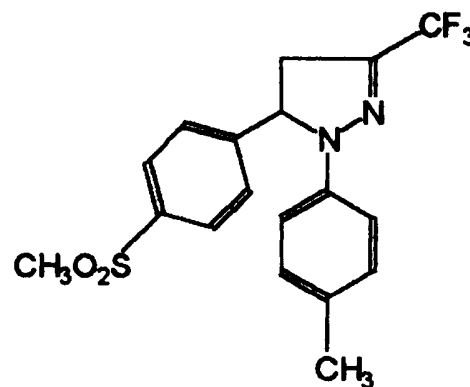
хладник. Сместа се охлажда, изпарява се до сухо, прибавя се студена вода, подкислява се чрез прибавяне на оцетна киселина и получената утайка се отфилтрува. Утайката се разтваря отново в етер, прибавя се активен въглен и разтворителя се отстранява на ротационен изпарител. Полученият остатък изкрystalизира от етилов етер - петролеев етер (50:50) за да даде 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1H-пиразол (1.02 g, 65 % добив) под формата на твърдо вещество с т.т. 160 - 162° C.

ИЧ (KBr, cm^{-1}): 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067.

^1H -ЯМР (CDCl_3): делта 3.0 (dd, $J=6.3$, 11.4 Hz, 1H); 3.80 (dd, $J=11.4$, 12.6 Hz, 1H); 4.79 (br s, 2H); 5.70 (dd, $J=6.3$, 12.6 Hz, 1H); 6.8 - 6.95 (m, 2H); 7.01 - 7.09 (m, 3H); 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H).

Пример 4 (Дадено под No 4 в таблиците)

4,5-дихидро-1-(4-метилфенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1H-пиразол (метод А)



В колба с инертна атмосфера се разтварят 1,1,1-трифлуоро-4-(4-метилсулфонилфенил)-3-бутен-2-он (получен съгласно метода Е-1) (1.83 g, 6.58 mmol) и 4-метилфенилхидразин хидрохлорид (1.04 g, 6.58 mmol) в 50 ml етанол. Прибавят се няколко капки хлороводородна киселина и сместа се кипи на обратен хладник в инертна атмосфера 4 дни. Сместа се охлажда и продукта изкрystalизира. Разтворът се филтрува и утайката се прекрystalизира от етанол. Получава се 4,5-дихидро-1-(4-метилфенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1H-пиразол (0.8 g, 32 % добив). Получава се като твърдо веществ-

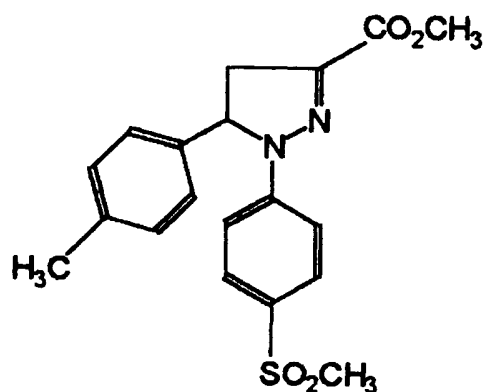
тво с т.т. 140 - 143° C.

ИЧ (KBr, cm^{-1}): 1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774.

^1H -ЯМР (CDCl_3): делта 2.2 (s, 3H), 2.9 (dd, $J=7.8, 17.1$ Hz, 1H); 3.05 (s, 3H), 3.7 (dd, $J=12.9, 17.1$ Hz, 1H); 5.45 (dd, $J=7.8, 12.9$ Hz, 1H), 6.8 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 7 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.9 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

Пример 5 (дадено под No 39 в таблиците)

Метил 4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсулфонилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (метод B)



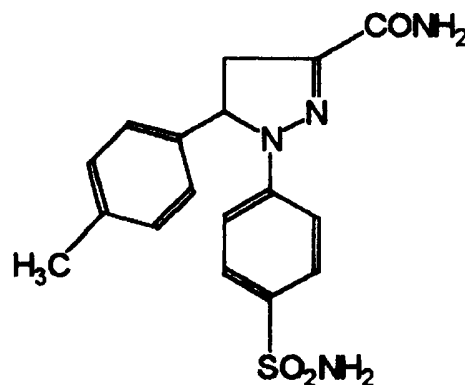
4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсулфонилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилна киселина (6.9 g, 19.3 mmol) и тионилхлорид (3.5 ml, 48 mmol) се разтварят в 50 ml тетраhydroфуран и сместа се разклаща при стайна температура 16 h. Сместа се изпарява до сухо на ротационен изпарител и така получения суров киселинен хлорид се разтваря в 150 ml метанол в колба с инертна атмосфера, прибавят се 8 ml (58 mmol) триетиламин и сместа се бърка при стайна температура 2 h. Прибавя се вода, утайката се отфильтрува и се промива изобилно с вода и метанол. Така получения метилов естер (5.8 g, добив 82 %) е под формата на бежово твърдо вещество с т.т. 155 - 160° C.

ИЧ (KBr, cm^{-1}): 1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089.

^1H -ЯМР (CDCl_3): делта 2.3 (s, 3H), 3 (s, 3H), 3.1 (dd, $J=6, 18.3$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=12.6, 18.3$ Hz, 1H), 5.4 (dd, $J=6, 12.6$ Hz, 1H); 7 - 7.25 (m, 6H), 7.7 (d, $J=8.7$ Hz, 2H).

Пример 6 (дадено под No 41 в таблиците)

Получаване на 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (метод C)



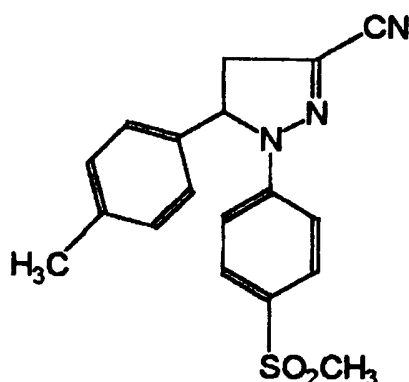
1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилна киселина (3.7 g, 10.3 mmol) и тионилхлорид (3 g, 25.8 mmol) се разтварят в 70 ml тетраhydroфуран и се бъркат при стайна температура 16 h. Сместа се изпарява до сухо на ротационен изпарител и така получения суров киселинен хлорид се разтваря в 30 ml метанол в инертна атмосфера и се охлажда до 0° C. Прибавят се 9 ml концентриран разтвор на амониев хидроксид, разтворен в 20 ml тетраhydroфуран. Сместа се бърка при стайна температура 16 h и се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се промива с вода, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява до сухо. Суровият остатък се прекристализира от етилацетат - петролев етер за да даде 2.6 g (добив 72 %) от желаното съединение с т.т. 210 - 215° C.

ИЧ (KBr, cm^{-1}): 3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141.

^1H -ЯМР ($d_4\text{-CH}_3\text{OH}$): делта 2.4 (s, 3H), 3.05 (dd, $J=6, 17.7$ Hz, 1H), 3.8 (dd, $J=12.9, 17.7$ Hz, 1H), 5.6 (dd, $J=6, 12.9$ Hz, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 6H), 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 2H).

Пример 7 (дадено под No 43 в таблиците)

Получаване на 3-циано-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсулфонилфенил)-1H-пиразол (метод D)



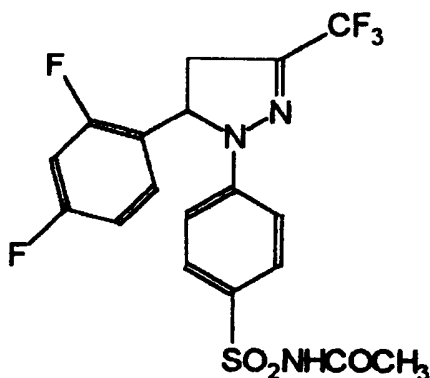
В колба с инертна атмосфера се поставя 6.3 ml безводен диметилформамид, колбата се охлажда до 0° C и бавно се прибавя 2.1 ml тионилхлорид. Колбата се бърка 2 h при тези условия. Прибавя се разтвор на 4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (3.8 g, 10.6 mmol) в 30 ml диметилформамид и сместа се бърка 5 h при 0° C и след това 16 h при стайна температура. Съдържанието на колбата се излива върху лед и твърдата фаза се отфилтрува. Получава се 3.35 g (93 % добив) суров продукт, който се прекристализира от етилацетат за да даде жълто твърдо вещество с т.т. 162 - 164° C.

ИЧ (KBr, cm⁻¹): 2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143.

¹H-ЯМР (CDCl₃): делта 2.3 (s, 3H), 3 - 3.1 (s+dd, 4H), 3.75 (dd, J=12.6, 18 Hz, 1H), 5.5 (dd, J=6.3, 12.6 Hz, 1H), 7 - 7.2 (m, 6H), 7.7 (d, J=8.7 Hz, 2H).

Пример 8 (дадено под No 64 в таблиците)

1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол (метод F)



0.58 g (1.43 mmol) 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол и 2 ml ацетилхлорид се нагреват при кипене на обратен хладник 2 h. Сместа се охлажда, изпарява се до сухо под вакуум и получения остатък се разтваря в етилацетат, промива се с вода, суши се над натриев сулфат и се изпарява до сухо. Получава се 0.49 g (76 %) 1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол под формата на бяло твърдо вещество с т.т. 172 - 174° C.

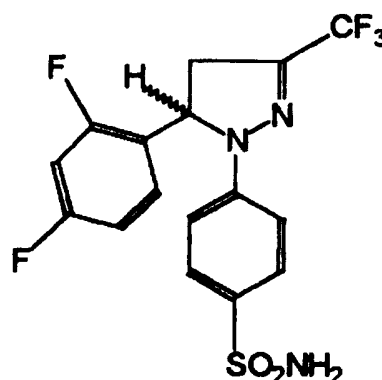
ИЧ (KBr, cm⁻¹): 3302, 1723, 1593, 1506, 1337, 1165.

¹H-ЯМР (CDCl₃): делта 2.0 (s, 3H), 3.0 (dd, J=6.6, 18.0 Hz, 1H), 3.8 (dd, J=12.9, 18.0 Hz, 1H), 5.7 (dd, J=6.6, 12.9 Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.05 (m+d, 3H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.1 (s, 1H).

Примери 9 и 10 (дадени под No 75 и No 76 в таблиците)

(+)-1-(4-амино сулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол и

(-)-1-(4-амино сулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол



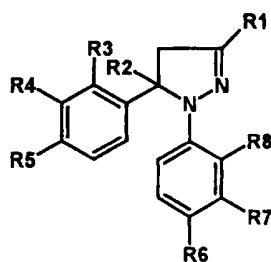
Рацемичната смес (±)-1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол се разделя на енантиомерите си чрез високоефективна течна хроматография като се използва Chiralpak AS колона с 10 мк частички и с размери 25 x 2 cm (Daicel), мобилна фаза 0.1 % диетиламин в метанол и скорост на протичане 8 ml/min. При време на задържане 7.4 min се получава (+)-1-(4-аминосулфонилфенил)-5-

(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол като бяло твърдо вещество с т.т. 173 -174°C; енантиомерна чистота 99.9 %; $[\alpha]_D = 183.9$ (с=1 метанол). При време на задържане 9.2 min се появява (-)-1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол като бяло твърдо вещество с т.т. 173 -174° C; енантиомерна чистота > 99.9 %; $[\alpha]_D = -189.4$ (с=1 метанол).

При работа по същия метод се получават дадените в таблиците съединенията 77 и 78.

На таблица 1 са дадени някои примери, които са обхванати с обща формула (I), а в таблица 2 данните от идентифицирането на тези съединения. Примерите 1 - 36, 44 - 63 и 65 - 74 са получени съгласно метода А, примерите 37 - 39 съгласно метода В, примерите 40 - 42 съгласно метод С, пример 64 съгласно метода F и енантиомерно чистите съединения 75 - 78 чрез разделяне на рацемичната им смес.

Таблица 1



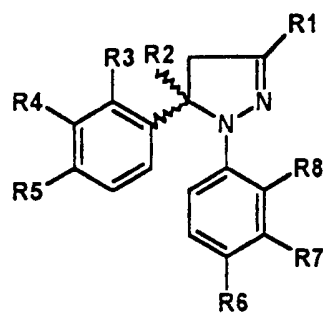
Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
2	CF ₃	CH ₃	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
3	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
4	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
5	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
6	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
7	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
8	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
9	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
10	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H
11	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H
12	CF ₃	H	Cl	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	H
13	CF ₃	H	Cl	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
14	CF ₃	H	CH ₃	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
15	CF ₃	H	H	CH ₃	H	SO ₂ NH ₂	H	H
16	CF ₃	H	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
17	CF ₃	H	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
18	CF ₃	H	H	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
19	CF ₃	H	H	F	H	SO ₂ CH ₃	H	H
20	CF ₃	H	H	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H

21	CF ₃	H	H	Cl	F	SO ₂ NH ₂	H	H
22	CF ₃	H	H	H	OCF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
23	CF ₃	H	F	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
24	CF ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
25	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ CH ₃	H	H
26	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
27	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
28	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
29	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
30	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
31	H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
32	H	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
33	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
34	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
35	CO ₂ H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
36	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
37	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
38	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
39	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
40	CONH ₂	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
41	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
42	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
43	CN	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
44	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
45	CF ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
46	CF ₃	H	H	F	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
47	CF ₃	H	F	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H

Таблица 1 (продължение)

48	CF ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
49	CF ₃	H	OCH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
50	CHF ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
51	CF ₃	H	F	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H
52	CF ₃	H	Cl	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
53	CF ₃	H	F	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
54	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
55	CF ₃	H	CH ₃	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
56	CF ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
57	CHF ₂	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
58	CF ₃	H	CF ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
59	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F
60	CF ₃	H	Cl	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
61	CF ₃	H	F	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
62	CF ₃	H	CH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
63	CF ₃	H	F	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
64	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NHAc	H	H
65	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	H
66	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
67	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	F
68	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	CH ₃
69	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	F	H
70	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
71	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
72	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	Cl
73	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
74	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	Cl

Таблица 1 (продължение).



пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	енантио- мерна чист. 0%	спечифич. въртене [α] _D
75	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H	>99	+183.9 (c=1 ; CH ₃ OH)
76	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H	>99	-189.4 (c=1 ; CH ₃ OH)
77	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H	>99	+181.2 (c=1 ; CH ₃ OH)
78	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H	>99	-183.4 (c=1 ; CH ₃ OH)
79	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	CF ₃		

Таблица 2

прим.	Т.т. °C	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm
1	140-3	3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097	2.34(s,3H); 3(dd, J=6.9, 14Hz, 1H); 3.7(dd, J=12.6, 14Hz, 1H); 4.7(broad s, 2H); 5.4(dd, J=6.9, 12.6Hz, 1H); 7.1(2d, J=8.1, 9.3Hz, 4H); 7.2(d, J=8.1Hz, 2H); 7.7(d, J=9.3Hz, 2H)
2	60-6	3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703	1.6(s, 3H); 2.8(m, 1H); 3.1(m, 1H); 4.5(broad s, 2H); 7.2(m, 3H); 7.4-7.55(m, 4H); 7.7(d, 2H)
3	160-2	3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067	3(dd, J=6.3, 11.4Hz, 1H); 3.8(dd, J=11.4, 12.6Hz, 1H); 4.8(broad s, 2H); 5.7(dd, J=6.3, 12.6Hz, 1H); 6.8-6.95(m, 2H); 7-7.1(m, 3H); 7.7(d, J=8.7Hz, 2H)
4	140-3	1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774	2.2(s, 3H); 2.9(dd, J=7.8, 17.1Hz, 1H); 3(s, 3H); 3.7(dd, J=12.9, 17.1Hz, 1H); 5.45(dd, J=7.8, 12.9Hz, 1H); 6.8(d, J=8.4Hz, 2H); 7(d, J=8.4Hz, 2H); 7.45(d, J=8.4Hz, 2H); 7.9(d, J=8.4Hz, 2H)
5	156-7	3350, 3269, 1596, 1315 1188, 1142, 1101	3.04(dd, J=6.6, 18Hz, 1H); 3.7(dd, J=12.9, 18 Hz, 1H); 4.8(s, 2H); 5.45(dd, J=6.6, 12.9Hz, 1H); 7.0(d, J=9Hz, 2H); 7.2(d, J=6.6Hz, 2H); 7.3(m, 3H); 7.7(d, J=9Hz, 2H)
6	137-40	1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771	3.0(s, 3H); 3.06(dd, J=6.6, 18Hz, 1H); 3.75(dd, J=12.8, 18.1Hz); 5.45(dd, J=6.6, 12.6Hz, 1H); 7.05(d, J=9Hz, 2H); 7.2(d, J=7.8Hz, 2H); 7.4(m, 3H); 7.7(d, J=9Hz, 2H)
7	115-19	1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775	2.3(s, 3H); 3.0(s, 3H); 3.05(dd, J=6.6, 19Hz, 1H); 3.7(dd, J=12.6, 19.1Hz); 5.4(dd, J=6.6, 12.6 Hz, 1H); 7.1(2d, J=8.1, 8.7Hz, 4H); 7.2(d, J=8.1 Hz, 2H); 7.7(d, J=8.7Hz, 2H)
8	154-6	3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740	3.0(dd, J=6.6, 18Hz, 1H); 3.7(dd, J=12.6, 18Hz, 1H); 4.8(s, 2H); 5.4(dd, J=6.6, 12.6Hz, 1H); 7.1(m, 4H); 7.2(m, 2H); 7.7(d, J=9Hz, 2H)
9	121-22	1592, 1509, 1148, 1120, 774	3.0(s, 3H); 3.05(dd, J=6.6, 17.4Hz, 1H); 3.7(dd, J=12.6, 17.4Hz, 1H); 5.4(dd, J=6.6 y 12.6Hz, 1H); 7.0(m, 4H); 7.2(m, 2H); 7.7(d, J=9Hz, 2H)
10	103-5	1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827	2.9(dd, J=8.4, 17.4Hz, 1H); 3(s, 3H); 3.7(dd, J=12.6, 17.4Hz, 1H); 5.4(dd, J=8.4, 12.6Hz, 1H); 6.9(m, 4H); 7.45(d, J=8.4Hz, 2H); 7.95(d, J=8.4 Hz, 2H)
11	153-5	3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066	3(dd, J=6.9 y 18Hz, 1H); 3.7(dd, J=12.6, 18Hz, 1H); 4.7(broad s, 2H); 5.4(dd, J=6.9, 12.6Hz, 1H); 7.0(m, 4H); 7.2(m, 1H); 7.7(d, J=9Hz, 2H)
12	198- 200	1596, 1320, 1303, 1138, 775	2.9-3.0(dd+s, 4H); 3.85(dd, J=12.6, 18.3Hz, 1H); 5.8(dd, J=6.6, 12.6Hz, 1H); 7.0(2d, J=9Hz, 3H); 7.2(d, J=9Hz, 1H); 7.5(s, 1H); 7.8(d, J=9Hz, 2H)
13	143-5	3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	2.95(dd, J=6.3, 18.3Hz, 1H); 3.8(dd, J=12.3, 18.3Hz, 1H); 4.8(s, 2H); 5.8(dd, J=6.3, 12.3Hz, 1H); 7.0(2d, 3H); 7.2(d, J=8.7Hz, 1H); 7.5(s, 1H); 7.7(d, J=8.1Hz, 2H)

14	124-6	3370, 3240, 1595, 1331, 1154, 1103	(d ₆ -DMSO), 2.4(s,3H); 2.9(dd,J=6.3, 18Hz, 1H); 3.9(dd,J=13.2, 18Hz, 1H); 5.9(dd,J=6.3, 13.2Hz 1H); 6.8(broad s, 1H); 7.0(d,J=9Hz, 2H); 7.1(m, 3H); 7.2(t, 1H); 7.25(d, 1H); 7.6(d,J=9Hz, 2H)
15	125-8	3370, 3265, 1595, 1329, 1158, 1066	(d ₆ -DMSO), 2.3(s,3H); 3(dd,J=6.3, 18.3Hz, 1H) 3.9(dd,J=12.6, 18.3Hz, 1H); 5.7(dd,J=6.3, 12.6Hz, 1H); 7-7.15(m, 5H); 7.25(t, 1H); 7.6(d,J=9Hz, 2H)
16	166-8	3330, 3239, 1597, 1334, 1122, 769	3.05(dd,J=6.3, 17.7Hz, 1H); 3.7(dd,J=12.6, 17.7Hz, 1H); 5.7(dd,J=6.3, 12.6Hz, 1H); 7-7.2(m, 5H); 7.3(m, 1H); 7.7(d,J=9Hz, 2H)
17	117-121	1594, 1304, 1150, 1119, 776	3(s,3H); 3.05(dd,J=6.6, 17.1Hz, 1H); 3.8(dd,J=12.9, 17.1Hz, 1H); 5.75(dd,J=6.6, 12.9Hz, 1H); 7-7.2(m, 5H); 7.3(m, 1H); 7.75(d,J=9Hz, 2H)
18	132-3	3323, 3249, 1596, 1323, 1179, 1131, 741	3(dd,J=7.2, 16.8Hz, 1H); 3.75(dd,J=12.9, 16.8Hz, 1H); 4.8(broad s, 2H); 5.4(dd,J=7.2, 12.9Hz, 1H); 6.9(d,J=9Hz, 1H); 7.05(m, 4H); 7.4(m, 1H); 7.7(d,J=9Hz, 2H)
19	149-151	1593, 1296, 1144, 965, 789	3(s+dd, 4H); 3.75(dd,J=12.6, 13.8Hz, 1H); 5.4(dd,J=6.9, 12.6Hz, 1H); 6.9-7.1(m, 5H); 7.4(m, 1H); 7.7(d,J=9Hz, 2H)
20	125-8	3336, 3254, 1593, 1329, 1156, 1112, 834	3(dd,J=6.6, 18Hz, 1H); 3.7(s+dd, 4H); 4.75(broad s, 2H); 5.4(dd,J=6.6, 12.9Hz, 1H); 6.9(d,J=8.4Hz, 2H); 7.05(d,J=8.4Hz, 2H); 7.1(d,J=8.4Hz, 2H); 7.7(d,J=8.4Hz, 2H)
21	171-3	3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153	3(dd,J=6.9, 18.3Hz, 1H); 3.75(dd,J=12.6, 18.3Hz, 1H); 4.7(broad s, 2H); 5.4(dd,J=6.9, 12.6Hz, 1H); 7-7.2(m, 4H); 7.3(m, 1H); 7.7(d,J=8.7Hz, 2H)
22	134-7	3386, 3265, 1595, 1259, 1159	(d ₆ -DMSO): 3(dd,J=6, 18.3Hz, 1H); 3.9(dd,J=12.9, 18.3Hz, 1H); 5.9(dd,J=6, 12.9Hz, 1H); 7.05(d,J=8.7Hz, 2H); 7.1(broad s, 2H); 7.4(s, 4H); 7.6(d,J=8.7Hz, 2H)
23	152-4	3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831	3.05(dd,J=6.6, 18.6Hz, 1H); 3.8(dd,J=12.9, 18.6Hz, 1H); 4.7(broad s, 2H); 5.7(dd,J=6.6, 12.9Hz, 1H); 6.8(m, 1H); 7-7.2(m, 4H); 7.7(d,J=7.8Hz, 2H)
24	158-160	3361, 3270, 1593, 1325, 1168, 1140, 821	2.3(s,3H); 2.4(s,3H); 2.9(dd,J=6.9, 17.7Hz, 1H); 3.8(dd, J=12.9, 17.7Hz, 1H); 4.7(broad s, 2H); 5.6(dd,J=6.9, 12.9Hz, 1H); 6.8-7.0(m, 4H); 7.1(s, 1H); 7.7(d,J=8.4Hz, 2H)
25	132-5	1595, 1325, 1281, 1135, 774	3(s+dd, 4H); 3.8(dd,J=6.6, 18Hz, 1H); 5.45(dd,J=12.6, 18Hz, 1H); 6.9-7.05(m, 4H); 7.2(m, 1H); 7.75(d,J=9Hz, 2H)
26	206-8	3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817	(d ₆ -DMSO): 2(s,3H); 2.65(dd,J=5.6, 20Hz, 1H); 3.55(dd,J=12.6, 20Hz, 1H); 5.35(dd,J=5.6, 12.6Hz, 1H); 6.8(d,J=8.4Hz, 2H); 6.95(s, 2H); 7.1-7.25(m, 4H); 7.5(d,J=8.4Hz, 2H)
27	120-3	1590, 1508, 1293, 1141	2.1(s,3H); 2.7(dd,J=6, 18.3Hz, 1H); 2.95(s,3H); 3.5(dd,J=12, 18.3Hz, 1H); 5.1(dd,J=6, 12Hz, 1H); 6.9(d,J=9Hz, 2H); 7(m, 2H); 7.2(m, 2H); 7.6(d,J=9Hz, 2H)

28	195-7	3300, 3210, 1594, 1509, 1330, 1157	(d ₄ -CH ₃ OH): 2(s,3H); 2.2(s,3H); 2.6(dd,J=5.4, 17.7Hz,1H); 3.5(dd,J=11.7, 17.7Hz,1H); 5.3(dd,J=5.4, 11.7Hz,1H); 6.8(d,J=8.7Hz,2H); 6.9(s,2H); 7.1(m,4H); 7.5(d,J=8.7Hz,2H)
29	113-7	1592, 1509, 1298, 1142, 771	2.1(s,3H); 2.3(s,3H); 2.7(dd,J=6.3, 20Hz,1H); 2.95(s,3H); 3.5(dd,J=13, 20Hz,1H); 5.1(dd,J=6.3, 13Hz,1H); 6.9(d,J=9Hz,2H); 7.1(m,4H); 7.6(d,J=9Hz,2H)
30	190-4	3344, 3263, 1596, 1329, 1155, 616	(d ₄ -CH ₃ OH): 2.9(dd,J=6, 18.3Hz,1H); 3.7(dd,J=12, 18.3Hz,1H); 5.3(dd,J=6, 12Hz,1H); 7.1(m,3H); 7.4(m,5H); 7.7(d,J=8.7Hz,2H)
31	206-8	1595, 1290, 1144, 774	2.9(s+dd,4H); 3.6(dd,J=12.3, 18.3Hz,1H); 5.1(dd,J=6.3, 12.3Hz,1H); 6.9(s,1H); 7(d,J=9Hz,2H); 7.3(m,5H); 7.7(d,J=9Hz,2H)
32	197-202	3320, 3250, 1594, 1325, 1165	(d ₆ -DMSO): 2(s,3H); 2.7(dd,J=5.4, 18Hz,1H); 3.6(dd,J=12, 18Hz,1H); 5.5(dd,J=5.4, 12Hz,1H); 6.85(d,J=8.1Hz,2H); 7(s,2H); 7.4(d,J=8.1Hz,2H); 7.5(d,J=8.1Hz,2H); 7.7(d,J=8.1Hz,2H)
33	136-8	1595, 1512, 1325, 1141, 771	2.1(s,3H); 2.7(dd,J=6.3, 19Hz,1H); 3(s,3H); 3.5(dd,J=12.6, 19Hz,1H); 5.2(dd,J=6.3, 12.6Hz,1H); 6.9(d,J=8.4Hz,2H); 7.35(d,J=8.4Hz,2H); 7.6(2d,4H)
34	172-6	3304, 3237, 1706, 1326, 1138,	(d ₄ -CH ₃ OH): 2.35(s,3H); 3.05(dd,J=6.6, 18.6Hz,1H); 3.8(dd,J=12.6, 18.6Hz,1H); 5.5(dd,J=6.6, 12.6Hz,1H); 7.2(m, 6H); 7.7(d,J=9Hz,2H)
35	157-164	3247, 1700, 1595, 1333, 1150, 1098	(d ₄ -CH ₃ OH): 3.1(dd,J=6, 18.3Hz,1H); 3.9(dd,J=12.6, 18.3Hz,1H); 5.7(dd,J=6, 12.6Hz,1H); 7.2-7.5(m,7H); 7.7(d,J=8.7Hz,2H)
36	202-5	1730, 1582, 1275, 1206, 1134, 1087	(d ₆ -DMSO): 2.2(s,3H); 2.8(dd,J=6.3, 18Hz,1H); 3.05(s,3H); 3.8(dd,J=12.6, 18Hz,1H); 5.7(dd,J=6.3, 12.6Hz,1H); 7.2(m, 6H); 7.7(d,J=9Hz,2H); 13.2(broad s, 1H)
37	192-7	3306, 3231, 1706, 1324, 1158	2.2(s,3H); 3(dd,J=6.3,18Hz,1H); 3.2(broad s, 2H); 3.65(dd,J=12.6, 18Hz,1H); 3.8(s,3H); 5.4(dd,J=6.3, 12.6Hz,1H); 7-7.1(m,6H); 7.6(d,J=8.7Hz,2H)
38	84-90	3308, 3224, 1700, 1317, 1147, 1094	(d ₄ -CH ₃ OH): 3.1(dd,J=6, 18.3Hz,1H); 3.9(s+dd, 4H); 5.7(dd,J=6, 12.9Hz,1H); 7.2-7.4(m, 7H); 7.75(d,J=8.7Hz,2H)
39	155-160	1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089	2.3(s,3H); 3(s,3H); 3.1(dd,J=6, 18.3Hz,1H); 3.75(dd,J=12.6, 18.3Hz,1H); 5.4(dd,J=6, 12.6Hz,1H); 7-7.25(m,6H); 7.7(d,J=8.7Hz,2H)
40	200-5	3431, 3285, 1647, 1592, 1328, 1142	(d ₄ -CH ₃ OH): 3.1(dd,J=6, 18.3Hz,1H); 3.9(dd,J=12.9, 18.3Hz,1H); 5.7(dd,J=6, 12.9Hz,1H); 7.2-7.5(m, 7H); 7.75(d,J=8.7Hz,2H)
41	210-5	3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141	(d ₄ -CH ₃ OH): 2.4(s,3H); 3.05(dd,J=6, 17.7Hz,1H); 3.8(dd,J=12.9, 17.7Hz,1H); 5.6(dd,J=6, 12.9Hz,1H); 7.2-7.3(m,6H); 7.75(d,J=8.7Hz,2H)
42	128-132	3440, 3200, 1680, 1590, 1135	2.3(s,3H); 3(s,3H); 3.1(dd,J=6.3,18.6Hz,1H); 3.8(dd,J=12.6, 18.6Hz,1H); 5.4(dd,J=6.3, 12.6Hz,1H); 5.6(broad s,1H); 6.7(broad s,1H); 7-7.2(m, 6H); 7.7(d,J=8.7Hz,2H)
43	162-4	2220, 1593, 1500,	2.3(s,3H); 3-3.1(s+dd,4H); 3.75(dd,J=12.6,

		1389, 1296, 1143	18Hz, 1H); 5.5(dd, J=6.3, 12.6Hz, 1H); 7-7.2(m, 6H); 7.7(d, J=8.7Hz, 2H)
44	152-5	3316, 3240, 1594, 1323, 1178, 1121, 1065, 549	2.2(s, 6H); 3(dd, J=6.3, 18.3Hz, 1H); 3.7(dd, J=12.6, 18.3Hz, 1H); 4.7(broad s, 2H); 5.4(dd, J=6.3, 12.6Hz, 1H); 6.95(s+d, J=7.8Hz, 2H); 7.1(2d, J=7.8, 8.7Hz, 3H); 7.7(d, J=8.7Hz, 2H)
45	170-5	3360, 3267, 1595, 1507, 1329, 1255, 1159, 619	2.2(s, 3H); 3(dd, J=7.2, 18Hz, 1H); 3.6-3.8(s+dd, 4H); 4.6(broad s, 2H); 5.35(dd, J=7.2, 12.9Hz, 1H); 6.75(d, J=7.8Hz, 1H); 7(s+d, 2H); 7.1(d, J=8.7Hz, 2H); 7.7(d, J=8.7Hz, 2H)
46	108-114	3383, 2270, 1595, 1519, 1329, 1277, 1160, 1066	3(dd, J=6.6, 18.3Hz, 1H); 3.75(dd, J=12.3, 18.3Hz, 1H); 3.9(s, 3H); 5.4(dd, J=6.6, 12.3Hz, 1H); 6.95(m, 3H); 7.05(d, J=8.7Hz, 2H); 7.7(d, J=8.7Hz, 2H)
47	157-9	3357, 3267, 1630, 1595, 1508, 1330, 1264, 1158, 1066	3.05(dd, J=6.3, 18Hz, 1H); 3.7-3.8(s+dd, 4H); 4.8(broad s, 2H); 5.7(dd, J=6.3, 12.9Hz, 1H); 6.6-6.7(m, 2H); 6.95(t, J=8.7Hz, 1H); 7.05(d, J=9Hz, 2H); 7.7(d, J=9Hz, 2H)

48	121-6	3376, 3268, 1593, 1507, 1329, 1160	2.9(dd, J=6, 18Hz, 1H); 3.65(dd, J=12.6, 18Hz, 1H); 3.75(s, 3H); 3.85(s, 3H); 4.9(s, 2H); 5.65(dd, J=6, 12.6Hz, 1H); 6.35(d, J=8.7Hz, 1H); 6.5(s, 1H); 6.9(d, J=8.7Hz, 1H); 7(d, J=8.7Hz, 2H); 7.7(d, J=8.7Hz, 2H)
49	179-82	3317, 3231, 1593, 1507, 1326, 1178	(d ₆ -DMSO): 2.95(dd, J=5.4, 18Hz, 1H); 3.7-3.8(m, 4H); 5.8(dd, J=5.4, 12.6Hz, 1H); 6.7(dd, J=8.1, 10.5Hz, 1H); 6.9-7.1(m, 6H); 7.6(d, J=8.7Hz, 2H)
50	181-3	3348, 3268, 1593, 1321, 1165	2.25(s, 3H); 2.35(s, 3H); 2.85(dd, J=6.9, 18Hz, 1H); 3.7(dd, J=12.6, 18Hz, 1H); 5.45(dd, J=6.9, 12.6Hz, 1H); 6.5(t, J=54Hz, 1H); 6.8-6.9(m, 4H); 7(s, 1H); 7.65(d, J=9Hz, 2H)
51	159-61	3382, 3285, 1595, 1514, 1328, 1161	3(dd, J=6.3, 17.7Hz, 1H); 3.8(dd, J=12.6, 17.7Hz, 1H); 4.7(s, 2H); 5.7(dd, J=6.3, 12.6Hz, 1H); 6.8(m, 1H); 6.9(m, 1H); 7(d, J=9Hz, 2H); 7.75(d, J=9Hz, 2H)
52	167-9	3318, 3239, 1593, 1503, 1492, 1321, 1068	(d ₆ -DMSO): 3(dd, J=6.3, 18.3Hz, 1H); 3.95(dd, 12.9, 18.3Hz, 1H); 5.95(dd, J=6.3, 12.9Hz, 1H); 7(d, J=8.7Hz, 2H); 7.1-7.2(m, 4H); 7.55(d, J=8.4Hz, 1H); 7.65(d, J=8.7Hz, 2H)
53	170-3	3425, 3284, 1595, 1330, 1138	(d ₆ -DMSO): 3.2(dd, J=5.7, 18Hz, 1H); 3.9(dd, J=12.9, 18Hz, 1H); 6(dd, J=5.7, 12.9Hz, 1H); 7.1(m, 4H); 7.4-7.7(m, 4H); 7.8(d, J=10.8Hz, 1H)
54	212-4	3376, 3277, 1597, 1332, 1274, 1132	2.8(dd, J=6.3, 18.5Hz, 1H); 3.7(dd, J=13, 18.5Hz, 1H); 5.75(dd, J=6.3, 13Hz, 1H); 6.1(s, 2H); 6.8(d, J=8.5Hz, 2H); 7.2(d, J=8.3Hz, 1H); 7.6(d, J=8.5Hz, 2H); 7.65(d, J=8.3Hz, 1H); 7.9(s, 1H)
55	193-5	3353, 3270, 1593, 1509, 1321, 1141	(d ₆ -DMSO): 2.3(s, 3H); 2.9(dd, J=6.1, 12.2Hz, 1H); 3.95(dd, J=12.2, 12.9Hz, 1H); 5.95(dd, J=6.1, 12.9Hz, 1H); 6.65(broad s, 1H); 7(d, J=8.8Hz, 2H); 7.1-7.2(m, 4H); 7.65(d, J=8.8Hz, 2H)

56	148-50	3384, 3266, 1593, 1324, 1252, 1166	2.35(s,3H); 2.9(dd,J=5.6, 18Hz,1H); 3.7-3.8(m,4H); 4.9(broad peak, 2H); 5.5(dd,J=5.6, 12.6Hz,1H); 6.6(dd, J=2.2, 8.5Hz,1H); 6.8(s,1H); 6.85-6.95(2d,3H); 7.7(d,J=9Hz,2H)
57	157-60	3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158	3(dd,J=6.1, 17.8Hz,1H); 3.7(dd,J=12.4, 17.8Hz,1H); 4.75(s,2H); 5.6(dd,J=6.1, 12.4Hz,1H); 6.5(t,J=54Hz,1H); 6.8-7(m,5H); 7.7(d,J=8.8Hz,2H)
58	174-7	3384, 3261, 1596, 1329, 1117	2.95(dd,J=5.6, 17.3Hz,1H); 3.75(dd,J=12.4, 17.3Hz,1H); 4.7(broad s, 2H); 5.8(dd,J=5.6, 12.4Hz,1H); 6.95(d,J=8.3Hz,2H); 7.2(m,2H); 7.5(d,J=7.5Hz,1H); 7.75(d,J=8.3Hz,2H)
59	105-6	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3(s+dd, 4H); 3.6 (dd, J=12.2, 17.6Hz, 1H); 5.6 (dd, J=6.2, 12.2Hz, 1H); 6.65 (t, J=9Hz, 1H); 6.75 (t, J=8Hz, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (d, J=8.3Hz, 2H)
60	157-9	3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753	2.95(dd,J=6.6, 18.5Hz,1H); 3.85(dd,J=12.7, 18.5Hz,1H); 4.8(s,2H); 5.8(dd,J=6.6, 12.7Hz,1H); 6.9-7(m,3H); 7.1-7.3(m,2H); 7.45(d,J=7.8Hz,1H); 7.7(d,J=8.6Hz,2H)
61	180-5	3407, 3295, 1593, 1334, 1161	(d ₄ -CH ₃ OH): 3.2(dd,J=6.3, 18.1Hz,1H); 3.95(dd,J=12.9, 18.1Hz,1H); 6(dd,J=6.3, 12.9Hz,1H); 7.2(d,J=8.8Hz,2H); 7.3(m,2H); 7.4(d,J=10.3Hz,1H); 7.8(d,J=8.8Hz,2H)
62	154-60	3406, 3262, 1593, 1330, 1155	2.4(s,3H); 2.9(dd,J=6.6, 17.8Hz,1H); 3.75(dd,J=12.7, 17.8Hz,1H); 4.8(s,2H); 5.5(dd,J=6.6, 12.7Hz,1H); 6.8-7(m,5H); 7.7(d,J=8.8Hz,2H)
63	166-7	3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123	2.3(s,3H); 3(dd,J=6.3, 18.3Hz,1H); 3.75(dd,J=12.7, 18.3Hz,1H); 4.65(s,2H); 5.7(dd,J=6.3, 12.7Hz,1H); 6.85-7(m,3H); 7.05(d,J=8.8Hz,2H); 7.7(d,J=8.8Hz,2H)
64	172-4	3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165	2(s,3H); 3(dd,J=6.6, 18Hz,1H); 3.8(dd,J=12.9, 18Hz,1H); 5.7(dd,J=6.6, 12.9Hz,1H); 6.8-6.95(m,2H); 7-7.1(m,3H); 7.85(d,J=8.7Hz,2H); 8.1(s,1H)
65	117-21	1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063	2.95(dd,J=7.3, 17.8Hz,1H); 3(s,3H); 3.7(dd,J=12.7, 17.8Hz,1H); 5.45(dd,J=7.3, 12.7Hz,1H); 6.8(d,J=8.8Hz,2H); 7.1(d,J=8.8Hz,2H); 7.4(d,J=8.3Hz,2H); 7.9(d,J=8.3Hz,2H)
66	114-5	1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749	2.95(dd,J=7.6, 17.8Hz,1H); 3(s,3H); 3.7(dd,J=12.7, 17.8Hz,1H); 5.45(dd,J=7.6, 12.7Hz,1H); 6.9(m,3H); 7.15(t,J=7.8Hz,2H); 7.4(d,J=8.1Hz,2H); 7.9(d,J=8.1Hz,2H)
67	98-9	1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762	3(s+dd,4H); 3.65(dd,J= 13.1, 17.1Hz,1H); 5.8(dd,J=7.6, 13.1Hz,1H); 6.9(m,2H); 7(t,J=8.1Hz,1H); 7.3(d,J=8.1Hz,2H); 7.45(t,J=8.3Hz,1H); 7.8(d,J=8.1Hz,2H)
68	104-8	1617, 1496, 1310, 1253, 1154, 1113, 809	2.3(s,3H); 3(m,4H); 3.5(dd,J= 11.7, 17.1Hz,1H); 5.45(t,J=11.7Hz,1H); 6.75(d,J=8.5Hz,1H); 7(d,J=8.5Hz,1H); 7.1(s,1H); 7.45(d,J=8Hz,2H); 7.9(d,J=8Hz,2H)
69	116-7	1616, 1587, 1498, 1310, 1155, 828	2.9(dd,J=7.5, 16.8Hz,1H); 3(s,3H); 3.7(dd,J=12.7, 16.8Hz,1H); 5.4(dd,J=7.5, 12.7Hz,1H); 6.6(m,2H); 6.7(d,J=11Hz,1H); 7.1(dd,J=7.6, 14.9Hz,1H); 7.4(d,J=8Hz,2H); 7.9(d,J=8Hz,2H)

70	114-6	1597, 1315, 1149, 1072, 959, 789	2.25(s,3H); 2.9(dd,J=7.6, 17.8Hz,1H); 3(s,3H); 3.7(dd,J= 12.9, 17.8Hz,1H); 5.45(dd,J=7.6, 12.9Hz,1H); 6.6(d,J=7.8Hz,1H); 6.7(d,J=7.8 Hz,1H); 6.9(s,1H); 7(t,J=7.8Hz,1H); 7.45(d,J=8Hz,2H); 7.9(d,J=8Hz,2H)
71	132-3	1601, 1509, 1314, 1154, 1113, 809	2.2(s,3H); 2.3(s,3H); 3(m,4H); 3.5(dd,J= 11.7, 16.6Hz, 1H); 5.4(t,J=11.7Hz,1H); 6.8(m,2H); 6.9(s,1H); 7.5(d,J=8Hz,2H); 7.85(d,J=8Hz,2H)
72			2.95(s,3H); 3.15(dd,J=6.5, 17.8Hz,1H); 3.65(dd,J= 12.7, 17.8Hz,1H); 5.95(dd,J=6.5, 12.7Hz,1H); 6.95(d,J=7.8Hz,1H); 7.1(t,J=7.3Hz,1H); 7.2(m,2H); 7.35(d,J=8.3Hz,2H); 7.8(d,J=8.3Hz,2H)
73			2.3(s,3H); 3(s+dd,4H); 3.5(dd,J= 11.7, 17.8Hz,1H); 5.5(t,J=11.7Hz,1H); 6.85 (d,J=7.8Hz,1H); 7(m,2H); 7.1(d,J=6.1Hz,1H); 7.5(d,J=8.3Hz,2H); 7.85(d,J=8.3Hz,2H)
74	103-6	1625, 1483, 1312, 1150, 1130, 819	3(s,3H); 3.15(dd,J=5.9, 17.8Hz, 1H); 3.7(dd,J= 11.7, 17.8Hz, 1H); 5.95(dd,J=5.9, 11.7Hz,1H); 7.05(d,J=8.8Hz,1H); 7.2(m,2H); 7.3(d,J=8.1Hz,2H); 7.8(d,J=8.1Hz,2H)
75	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3(dd,J=6.3, 11.4Hz,1H); 3.8(dd,J=11.4, 12.6Hz, 1H); 4.8(broad s,2H); 5.7(dd,J=6.3, 12.6Hz,1H); 6.8-6.95(m,2H); 7-7.1(m,3H); 7.7(d,J=8.7Hz,2H)
76	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3(dd,J=6.3, 11.4Hz,1H); 3.8(dd,J=11.4, 12.6Hz, 1H); 4.8(broad s,2H); 5.7(dd,J=6.3, 12.6Hz,1H); 6.8-6.95(m,2H); 7-7.1(m,3H); 7.7(d,J=8.7Hz,2H)
77	113-5	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 831	2.9(dd,J=8.4, 17.4Hz,1H); 3(s,3H); 3.7(dd,J= 12.6, 17.4Hz,1H); 5.4(dd,J=8.4, 12.6Hz,1H); 6.9(m,4H); 7.45(d,J=8.4Hz,2H); 7.95(d,J=8.4 Hz,2H)
78	113-4	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 827	2.9(dd,J=8.4, 17.4Hz,1H); 3(s,3H); 3.7(dd,J= 12.6, 17.4Hz,1H); 5.4(dd,J=8.4, 12.6Hz,1H); 6.9(m,4H); 7.45(d,J=8.4Hz,2H); 7.95(d,J=8.4 Hz,2H)
79		1603, 1318, 1148, 1060, 955, 760	3(s,3H); 3.1(dd,J=8.8, 16.4Hz,1H); 3.6(dd,J=12.7, 16.4Hz,1H); 5.6(dd,J=8.8, 12.7Hz,1H); 7(d,J=7.8Hz,1H); 7.15(t,J=8.1Hz,1H); 7.3(t,J=8.1Hz,1H); 7.4(d,J=8.3Hz,2H); 7.6(d,J=7.8Hz,1H); 7.8(d,J=8.3Hz,2H);

Съединенията, предмет на изобретението, са мощни, орално активни, противовъзпалителни средства и селективни инхибитори на СОХ-2 със забележителна аналгетична активност, липса на улцерогенен ефект и са много активни при експерименталните артритни изпитания. С оглед демонстриране на тази активност, като пример са дадени някои от фармакологичните изпитания.

Инхибиране на синтеза на простагландини във възпалителен ексудат и лигавичната мембрана при плъх

При това изпитание освен демонстриране на селективното инхибиране на СОХ-2, е показано също така противовъзпалителното действие както и отсъствието на ефекти върху стомашните простагландини след орален прием. Изпитанието се провежда по модифициран метод описан от O. Tofanetti et al., (Med. Sci. Res. 1989, 17, 745 - 746). Изследваните съединения се прилагат орално при първоначална опитна доза от 40 mg/kg. Един час след прилагането плъховете се анестезират и напоена в карагенан гъба се имплантира подкожно

но в интерскапуларната зона. 6 h след имплан-
тирането плъховете се убиват, интерскапулар-
ните гъби се изваждат както и стомашна лига-
вица. След това се определя съдържанието на
PGE₂ чрез имуноизпитание за всяка от проби- 5
те, от една страна в ексудата от гъбичките и от
друга в стомашната лигавица. Инхибирането на
PGE₂ във възпалителния ексудат показва про-
тивовъзпалителната активност на COX-1 и COX-
2 инхибиторите, докато инхибирането на PGE₂ 10

в стомашната лигавица се счита COX-1 инхи-
биторен ефект.

На таблица 3 са дадени резултатите със
съединение от пример 3, а на таблица 4 е по-
казана ED-50 (ефективна доза-50) както и не-
говата селективност. То е по-силно противо-
възпалително средство от използвания за
сравнение продукт.

Таблица 3.
COX-2/COX-1 активност in vivo

вещество (доза 40 мг/кг, p.o.)	Инхибиране на PGE ₂	
	възпалителен ексудат	стомашна лигавица
пример 3	92 %	0
мелоксикам	97 %	65 %
набуметон	93 %	0

Таблица 4
ED-50 на COX-2/COX-1 активност in vivo

Вещество	Инхибиране на PGE ₂	
	ED-50 (мг/кг, p.o.)	
	възпалителен ексудат	стомашна лигавица
пример 3	3.6	> 40
набуметон	11.0	> 40

Аналгетична активност срещу „хиперал-
гезия“ при термален стимулатор на предвари-
телно възпалена лапа на плъх

При това изпитание аналгетичната актив-
ност при плъх се наблюдава като се следва ме-
тода описан от K. Hargreaves et al., (Plain, 1988,
32, 77 - 78). Първоначално в задната дясна ла-
па на всеки плъх се инжектира суспензия от
карагенан. След 2 h изследваните вещества се
дават орално (p.o.) в доза 40 mg/kg. 2 h след
приложението източник на топлина се прилага
към ходилото на всяка задна лапа на плъхо-
вете и се измерва времето за което те махат ла-
пите си. Хипералгезията се определя чрез срав-

няване на процента ангезия на инжектираната
лапа с карагенан в сравнение с другата задна
лапа. Аналгетичният ефект се изчислява при
сравняване на тези хипералгетични стойности
на третираните групи с вещество с тези от груп-
ата, на които е поставен само носител.

На таблица 5 са дадени получените ре-
зултати със съединението от пример 3, а на
таблица 6 е показана ED-50, показвайки че то-
ва вещество е по-активно от други селектив-
ни инхибитори на COX-2 при изпитанието за
активност срещу термална хипералгезия.

Таблица 5

Аналгезна активност срещу хипералгезия при термален стимулатор

Вещество (доза = 40 мг/кг, p.o.)	% активност
пример 3	100 %
нимесулид	97 %
набуметон	95 %

Таблица 6

ED-50 на аналгезна активност срещу хипералгезия при термален стимулатор

Вещество	ED-50 (мг/кг, p.o.)
пример 3	0.2
нимесулид	1.0
набуметон	2.1

Стомашно-чревни ефекти (GI): предизвикване на язви при плъхове подложени на студен стрес

При това изпитание се определят възможни улцерогенни ефекти на стомашно-чревно ниво след орално приложение. За целта се следва видоизменен метод на описания от K. D. Rainsford (Agents and actions, 1975, 5, 553 - 558). Първоначално плъховете получават орално изследваните вещества в различни дози. След 2 h плъховете се помещават в камерен фризер при -15°C 1 h. След това се оставят при стайна температура в продължение на 1 h. Тогава животните се убиват и се изваждат стомасите им. Стомасите се държат във фи-

зиологичен разтвор 15 min. След това се определя процента повърхностна площ със стомашни язви като се използва Project C. S. V. vs 1.2 image analyser за всеки стомах. Чрез линеен регресивен анализ на доза - реакция се определя за всяко вещество максималната доза при която не се стига до улцерогенеза.

Получените от съединение 3 резултати са дадени в таблица 7. Показано е, че то няма улцерогенни ефекти дори при много високи дози, което се очаква от COX-2 селективно вещество. От друга страна както дихлорофенак, така и пироксикам, селективни COX-1 инхибитори, проявяват улцерогенни ефекти при много ниски дози.

Таблица 7

Предизвикване на язви при плъхове подложени на студен стрес

Вещество	максимална неулцерогенна доза (mg/kg, p.o.)
съединение 3	> 80
дихлофенак	1.2
пироксикам	1.7

Противоартритна активност при плъх

При този опит се проследява противоартритната активност при плъх на съединението от пример 3. За целта се използва описания от В. J. Jaffee et al., (Agents and Actions, 1989, 27, 344 - 346) метод. Първоначално подкожно в задната лява лапа на плъховете се инжектира Freund добавката (*Mycobacterium butiricum*, суспендиран в соево масло). След 14 дни, когато се е развило вторичното възпаление в неинжектираната лапа, което се смята за експериментален артрит, започва третирането с изследваното вещество или с носител за контролната група. Съединението от пример 3 се прилага през устата в доза 10 mg/kg/дневно в продължение на 11 дни. Обемът на лапата с вторично възпаление се измерва в последните дни от лечението. Противоартритната активност се изчислява чрез сравняване на средния обем на лапата с вторично възпаление на групата лекувана със съединението от пример 3 и на контролната група в продължение на 5 дни.

Получените резултати показват, че съединението от пример 3 има висока противоартритна активност при прилагане 10 mg/kg/дневно орално, което води до инхибиране на вторичното възпаление, т.е. има противоартритна активност 71 %.

Въз основа на техните добри фармакодинамични свойства, производните на пиазолините съгласно изобретението могат да се използват със задоволителен ефект в хуманната и ветеринарна практика, по-специално като противовъзпалителни средства за лечението на възпаления и на други нарушения свързани с възпаления като противоартритни средства, като аналгетици за лечение на болка и мигрена или като антипиретици за лечението на температурни състояния.

В хуманната практика дозата на приложение на съединенията от изобретението варира като функция на заболяването, което се лекува. Обикновено дозата е между 100 и 400 mg/дневно. Съединенията от изобретението се прилагат например под формата на капсули, таблетки или инжекционни разтвори или суспензии.

По-долу като примери са дадени два фармацевтични състава, съдържащи съединенията от изобретението.

Фармацевтични формулировки

Пример за формулиране на таблетка:

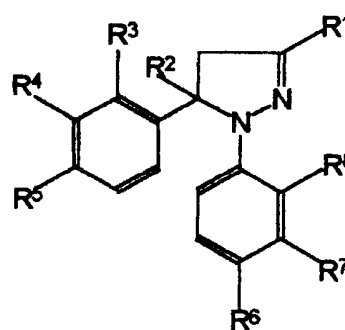
съединението от пример 3	50 mg
царевично брашно	16 mg
колоидален силициев диоксид	1 mg
магнезиев стеарат	1 mg
повидон К-90	3 mg
прежелатинизирано нишесте	4 mg
микrokристална целулоза	25 mg
лактоза	200 mg

Пример за формулиране на капсула:

съединение от пример 3	100 mg
царевично брашно	20 mg
колоидален силициев диоксид	2 mg
магнезиев стеарат	4 mg
лактоза	200 mg

Патентни претенции

1. Пиазолиново производно с обща формула (I)



(I)

в която R¹ означава водород, метил, флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, карбоксилна група, нисш карбоксилат с 1 до 4 въглеродни атома, карбоксамид или циано група,

R² означава водород или метилова група,

R³, R⁴, R⁷ и R⁸ са еднакви или различни и означават водород, хлор, флуор, метил, трифлуорометил или метокси група,

един от R⁵ и R⁶ означава водород, хлор, флуор, метил, трифлуорометил, метокси или трифлуорометокси група, а другият от R⁵ и R⁶ означава метилсулфонил, аминосулфонил или ацетиламиносулфонилова група;

при условие, че когато R¹ означава метилова група, тогава:

R² означава водород или метилова група,

R³ и R⁸ са еднакви или различни и означават водород, хлор или флуор, метил или трифлуорметилова група;

R⁴ означава водород или флуор, метил, трифлуорометил или метокси група;

R⁵ означава флуор, трифлуорометил, трифлуорометокси, метилсулфонил или аминосулфонил;

R⁶ означава водород, хлор, флуор, метил, трифлуорометил, метокси, трифлуорометокси, метилсулфонил или аминосулфонилова група;

при условие, че един от двата R⁵ и R⁶ означават метилсулфонил или аминосулфонилова група и

R⁷ означава водород, хлор или флуор, метил, трифлуорометил или метокси група.

и техните физиологично приемливи соли.

2. Съединение съгласно претенция 1, избрано от следната група:

1. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

2. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-метил-5-(4-метилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

3. 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

4. 4,5-дихидро-1-(4-метилфенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

5. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-фенил-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

6. 4,5-дихидро-5-фенил-1-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

7. 4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

8. 1-(4-метилсулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-флуорофенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

9. 4,5-дихидро-5-(4-флуорофенил)-1-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-

пиразол;

10. 4,5-дихидро-1-(4-флуорофенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

11. 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(3,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

12. 5-(2,4-дихлорофенил)-4,5-дихидро-1-(4-аминосулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

13. 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дихлорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

14. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(2-метилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

15. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(3-метилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

16. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(2-флуорофенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

17. 4,5-дихидро-5-(2-флуорофенил)-1-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

18. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(3-флуорофенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

19. 4,5-дихидро-5-(3-флуорофенил)-1-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

20. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метоксифенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

21. 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(3-хлоро-4-флуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

22. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-5-(4-трифлуорометоксифенил)-1Н-пиразол;

23. 1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,3-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

24. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(2,4-диметилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

25. 5-(3,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-1-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

26. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-ди-

хидро-5-(4-флуорофенил)-3-метил-1Н-пиразол;

27. 4,5-дихидро-5-(4-флуорофенил)-3-метил-1-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пиразол;

28. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-3-метил-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол;

29. 4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пиразол;

30. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-3-метил-5-(4-трифлуорометилфенил)-1Н-пиразол;

31. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-фенил-1Н-пиразол;

32. 4,5-дихидро-5-фенил-1-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пиразол;

33. 4,5-дихидро-3-метил-1-(4-метилсульфонилфенил)-5-(4-трифлуорометилфенил)-1Н-пиразол;

34. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксилна киселина;

35. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксилна киселина;

36. 4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксилна киселина;

37. метил 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат;

38. метил 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксилат;

39. метил 4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(метилсульфонилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат;

40. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксамид;

41. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид;

42. 4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид;

43. 3-циано-4,5-дихидро-5-(4-метилфенил)-1-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пиразол;

44. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(3,4-диметилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

45. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-ди-

хидро-5-(3-метил-4-метоксифенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

46. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(3-флуоро-4-метоксифенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

47. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(2-флуоро-4-метоксифенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

48. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(2,4-диметоксифенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

49. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(4-флуоро-2-метоксифенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

50. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-3-дифлуорометил-4,5-дихидро-5-(2,4-диметилфенил)-1Н-пиразол;

51. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(2,3,4-трифлуорофенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

52. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-5-(2-хлоро-4-флуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

53. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(2-флуоро-4-трифлуорометилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

54. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-5-[2,4-(бистрифлуорометил)фенил]-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

55. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(2-метил-3-флуорофенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

56. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(2-метил-4-метоксифенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

57. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-3-дифлуорометил-4,5-дихидро-1Н-пиразол;

58. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-4,5-дихидро-5-(4-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

59. 1-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилсульфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

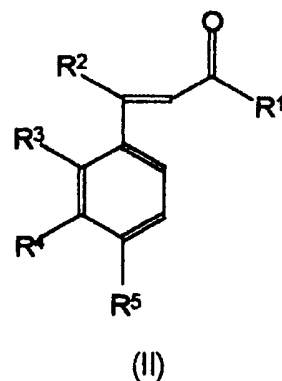
60. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-5-(2-хлорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

61. 1-(4-аминосульфони́лфенил)-5-(4-хлоро-2-флуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;

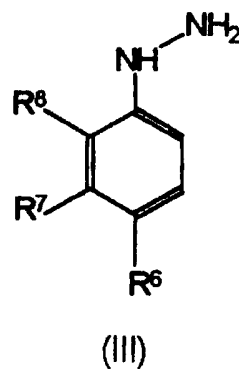
62. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-флуоро-2-метилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;
63. 1-(4-аминосулфонилфенил)-4,5-дихидро-5-(2-флуоро-4-метилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 5
64. 1-(4-ацетиламиносулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;
65. 1-(4-хлорофенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 10
66. 4,5-дихидро-1-фенил-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;
67. 4,5-дихидро-1-(2-флуорофенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 15
68. 1-(4-хлоро-2-метилфенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 20
69. 4,5-дихидро-1-(3-флуорофенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;
70. 4,5-дихидро-1-(3-метилфенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 25
71. 4,5-дихидро-1-(2,4-диметилфенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;
72. 1-(2-хлорофенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилфенилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 30
73. 4,5-дихидро-1-(2-метилфенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 35
74. 1-(2,4-дихлорофенил)-4,5-дихидро-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;
75. (+)-1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 40
76. (-)-1-(4-аминосулфонилфенил)-5-(2,4-дифлуорофенил)-4,5-дихидро-3-трифлуорометил-1Н-пиразол;
77. (+)-4,5-дихидро-1-(4-флуорофенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол; 45
78. (-)-4,5-дихидро-1-(4-флуорофенил)-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1Н-пиразол 50

79. 4,5-дихидро-5-(4-метилсулфонилфенил)-3-трифлуорометил-1-(2-трифлуорометилфенил)-1Н-пиразол
и техните физиологично приемливи соли.

3. Метод за получаване на производни на пиразоли с обща формула (I) съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула (II)



в която R^1 означава водород, метил, флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, карбоксилна група и R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имат значенията, дадени в претенция 1, взаимодейства с фенилхидразин с обща формула (III) в базова или солева форма



в която R^6 , R^7 и R^8 имат значенията, посочени в претенция 1.

4. Метод за получаването на производни на пиразолин с обща формула (I) съгласно претенция 1, в която R^1 означава алкилкарбоксилат на нисш алкил с 1 до 4 въглеродни атома и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията, дадени в претенция 1, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула (I), в което R^1 означава карбоксилна група (COOH) и

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията, посочени в претенция 1, взаимодейства с подходящ реактив като например тионилхлорид или оксалилхлорид, за да образува киселинен хлорид и след това се провежда реакция на естификация с алифатен алкохол с 1 до 4 въглеродни атома в присъствието на органична база като триетиламин или пиридин, или чрез директно взаимодействие на карбоксилна киселина със съответен безводен алкохол, наситен с газообразен хлороводород.

5. Метод за получаването на производно на пиразолин с обща формула (I) съгласно претенция 1, в които R^1 означава карбоксамидна група и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията, дадени в претенция 1, характеризира се с това, че съединение с обща формула (I), в което R^1 означава карбоксилна група (COOH) и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията, дадени в претенция 1, взаимодействат с подходящ реактив например като тионилхлорид или оксалилхлорид, за да образуват съответния киселинен хлорид, и след това взаимодействат с амониак.

6. Метод за получаването на производно на пиразолин с обща формула (I) съгласно претенция 1, в която R^1 означава циано група и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията, посочени в претенция 1, характеризира се с това, че съединение с обща формула (I), в което R^1 означава карбоксамидна група и R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имат значенията, дадени в претенция 1, взаимодейства с подходящ реактив като например диметилформамид - тионил хлорид или метансулфонил хлорид.

7. Метод за получаването на производно на пиразолин с обща формула (I), съгласно претенция 1, в която R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 имат значенията, посочени в претенция 1, и R^6 означава ацетиламиносулфонилова група или R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 имат значенията, посочени в претенция 1, и R^5 означава ацетиламиносулфонилова група, характеризира се с това, че съединение с формула (I), в което R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 имат значенията, посочени в претенция 1, и R^6 означава аминосулфонилова група или R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 имат значенията, посочени в претенция 1, и R^5 означава аминосулфонилова група, с подходящ реактив като например ацетилхлорид или оцетен анхидрид.

8. Метод за получаването на производно на пиразолин с обща формула (I) съгласно претенция 1, енантиомерно чисто, характеризира се с това, че се провежда разделяне на рацемична смес на съединение с обща формула (I) чрез хроматография с хирална стационарна фаза или чрез образуване на сол с енантиомерно чиста киселина.

9. Метод за получаване на физиологично приемлива сол на производно на пиразолин с обща формула (I) съгласно претенция 1, характеризира се с това, че съединение с обща формула (I) взаимодейства с неорганична киселина или с органична киселина в присъствието на подходящ разтворител.

10. Фармацевтичен състав, характеризира се с това, че съдържа най-малко едно производно на пиразолин с обща формула (I) или негова физиологично приемлива сол съгласно претенциите 1 и 2 и фармацевтично приемливи пълнители.

11. Използване на производно на пиразолин с обща формула (I), или негова физиологично приемлива сол съгласно претенциите 1 и 2 при производството на лекарство за лечение на възпаление и за лечение на други нарушения, свързани с възпаление и други процеси с посредник циклооксигеназа-2 или такива състояния, които се повлияват благоприятно при инхибиране на циклооксигеназа-2 при бозайници, включително при хора.

12. Използване на производно на пиразолин с обща формула (I) или негова физиологично приемлива сол съгласно претенция 10 при производство на лекарство за лечение на възпаление при бозайници, включително при хора.

13. Използване на производно на пиразолин с обща формула (I) или негова физиологично приемлива сол съгласно претенция 10 при производство на лекарство за лечение на нарушения, свързани с възпаление при бозайници, включително при хора.

14. Използване на производно на пиразолин с обща формула (I) или негова физиологично приемлива сол съгласно претенция 12 при производство на лекарство за лечение на артрит при бозайници, включително при хора.

15. Използване на производно на пиразолин с обща формула (I) или негова физио-

логично приемлива сол съгласно претенция 12 при производство на лекарство за лечение на болка при бозайници, включително при хора.

16. Използване на производно на пиразолин с обща формула (I) или негова физио- 5

логично приемлива сол съгласно претенция 12 при производство на лекарство за лечение на температурни състояния при бозайници, включително при хора.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О.Делев

Редактор: В.Алтаванова

Пор. № 43354

Тираж: 40 СР