

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-4418**
(22) Přihlášeno: **27.05.1999**
(30) Právo přednosti: **29.05.1998 ES 1998/9801129**
(40) Zveřejněno: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)
(47) Uděleno: **13.08.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **19.09.2007**
(Věstník č. 38/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/ES1999/000156**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/062884**

(11) Číslo dokumentu:

298 391

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/06 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 4425179; WO 88/06583.

(73) Majitel patentu:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S. A.,
Barcelona, ES

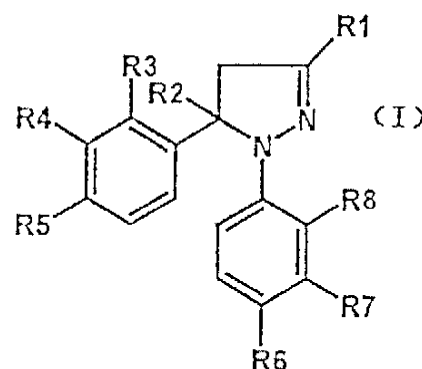
(72) Původce:
Cuberes-Altisent Maria Rosa, Barcelona, ES
Berrocal-Romero Juana Maria, Barcelona, ES
Contijoch-Llobet Maria Montserrat, Barcelona, ES
Frigola-Constansa Jordi, Barcelona, ES

(74) Zástupce:
Dr. Karel Čermák, Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Derivát pyrazolinu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:
Derivát pyrazolinu obecného vzorce I, kde znamená
R₁ atom H, methyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, COOH, C₁₋₄alkylkarboxylát, karboxamid nebo CN,
R₂ atom H nebo methyl,
R₃, R₄, R₇ a R₈ které jsou stejné nebo různé, atom H, Cl, F, methyl, trifluormethyl nebo methoxy,
R₅ a R₆ jeden z těchto symbolů atom H, Cl, F, methyl, trifluormethyl, methoxy nebo trifluormethoxy a druhý ze symbolů R₅ a R₆, methylsulfonyl, aminosulfonyl nebo acetoaminosulfonyl,
za podmínky, že v případě, kdy znamená R₁ methyl znamená R₂ atom H nebo methyl,
R₃ a R₈ které jsou stejné nebo různé, atom H, Cl, F, methyl nebo trifluormethyl,
R₄ atom H nebo F, methyl, trifluormethyl nebo methoxy,
R₅ atom F, skupinu trifluormethyl, trifluormethoxy, methylsulfonylovou nebo aminosulfonyl,
R₆ atom H, Cl, F, methyl, trifluormethyl, methoxy, trifluormethoxy, methylsulfonyl nebo aminosulfonyl,
a za podmínky, že jeden ze symbolů R₅ a R₆ znamená methylsulfonylovou nebo aminosulfonylovou a
R₇ atom H, Cl, F, methyl, trifluormethyl nebo methoxy,

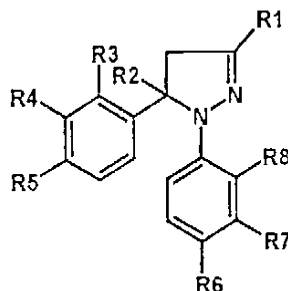
se záněty a procesů zprostředkovaných cyklooxygenázou-2 nebo procesů ovlivnitelných inhibicí cyklooxygenázy-2 v případě savců, včetně lidí.



Derivát pyrazolinu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

5 Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů pyrazolinu obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí, způsobu jejich přípravy a jejich použití jako léčiv v humánní a nebo ve veterinární terapii a farmakologických prostředků, které je obsahují.



(I)

Nových sloučenin podle vynálezu je možno použít ve farmaceutickém průmyslu jako meziproduktů a k přípravě léčiv.

15 Dosavadní stav techniky

Nesteroidní protizánětlivé drogy (NSAIDS) jsou tradičně považovány za protizánětlivé, antipyretická a analgetická činidla pro symptomatické zmírňování zánětů, horečky a mírné až střední bolesti. Hlavními indikacemi pro tyto drogy jsou osteoartritis, reumatoidní artritis a jiná zánětlivá onemocnění pohybového ústrojí, stejně jako léčení zánětů spojených s malým poraněním a jeho analgetika pro široké použití. NSAIDS jsou v podstatě inhibitory akutní zánětlivé odezvy, avšak u revmatických poruch mají malý účinek na degenerativní změny tkání.

Objev hlavního mechanismu působení NSAID inhibicí cyklooxygenázy (COX) [J. R. Vane, Nature 231, str. 232, 1971] přispěl k uspokojivému vysvětlení jejich terapeutických účinků a objasnil význam, který mají některé prostaglandiny jako zprostředkovače v zánětlivém onemocnění [R. J. Flower, J. R. Vane, Biochem. Pharm. 23, str. 1439, 1974; J. R. Vane, R. M. Botting, Postgrad. Med. J. 66 (suppl 4) S2 1990]. Gastrická toxicita klasických NSAID i jejich příznivé účinky jsou způsobeny potlačením syntézy prostaglandinu inhibicí enzymu COX. Ačkoli se sledovaly různé strategie (enterální povlak k zabránění adsorpce v žaludku, parenterální podávání, a pro-drogová formulace) ke snížení gastrointestinálních poranění vyvolaných NSAIDS, nedoznala žádná z těchto modifikací významný dopad na vyvolání vážných škodlivých reakcí jako je perforace a krvácení.

Objev indukované prostaglandinové syntetázy, nazvané cyklooxygenáza-2 (COX-2), odlišné od konstitutivního enzymu, běžně označovaného jako cyklooxygenáza-1 (COX-1) [J. Sirois, J. R. Richards, J. Biol. Chem. 267, str. 6382, 1992] obnovil zájem o vývoj nových protizánětlivých drog. Identifikace izoformní COX-2 vedla k domněnce, že by mohla být zodpovědná za produkci prostaglandinů v místech, kde se zánět vyskytuje. Jako výsledek, by selektivní inhibice tohoto enzymu snižovala zánět bez vytváření vedlejších účinků žaludeční a ledvinové toxicity. Izoenzym COX-1 je v podstatě vytlačován ve většině tkání funkcí syntetizování prostaglandinu, který reguluje normální buněčnou aktivitu. Na druhé straně není isoenzym COX-2 normálně přítomen v buňkách, ale v chronickém zánětu hladiny proteinu COX-2 vzrůstají souběžně s nadprodukcí prostaglandinů [J. R. Vane, R. M. Botting, Inflamm. Res. 44, str. 1, 1995]. Proto má selektivní inhibitor COX-2 stejné protizánětlivé, antipyretické a analgetické vlastnosti jako obvyklé nesteroidní protizánětlivé činidlo a zabraňuje také děložním stahům, vyvolaným hormo-

ny, a vykazuje potenciální protirakovinové účinky a příznivé účinky v prevenci a rozvinutí Alzheimerovy nemoci. Na druhé straně snižuje selektivní inhibitor COX-2 potenciální gastrointestinální toxicitu, snižuje potenciální ledvinové vedlejší účinky a snižuje účinky doby krvácení.

5 Trojrozměrná struktura COX-1 byla určena rentgenovou difrakcí [D. Picot, P. J. Lalli, R. M. Garavito, Nature 367, str. 243, 1994]. Tři ze šroubovic struktury ze vstupu do cyklooxygenázového kanálu a jeho začlenění do membrány umožňuje arašídové kyselině napadnout aktivní místo zevnitř dvojité vrstvy. Aktivním místem cyklooxygenázy je velký hydrofobní kanál a vyslovuje se domněnka, že NSAIDS inhibuje COX-1 vylučováním arašídové kyseliny z horní části kanálu.
10 V poslední době [R. S. Service, Science 273, str. 1660, 1996] byla popsána trojrozměrná struktura COX-2, což umožňuje porovnat podobnosti a rozdílnosti mezi dvěma isotvary a tak studovat nové drogy, které selektivně inhibují COX-2. Struktury COX-1 a COX-2 ukazují, že místa, ve kterých se zánětlivá činidla vážou na enzymy, jsou velmi podobná, je však rozdíl v nejméně jedné významné kyselině. Objemný izoleucin, přítomný v aktivním místě COX-1, je nahrazen valinem v COX-2. Izoleucin blokuje laterální kavitu, která je oddělena od zásadní vazby obou isoenzymů. Blokována kavita COX-1 nepřekáží vazbě klasické NSAIDS, avšak inhibitor, který potřebuje zvláštní podpůrné místo, poskytované laterální kavitou, se bude vázat snadněji na COX-2 než na COX-1. Výsledkem je, že modelem pro novou generaci protizánětlivých činidel je model, ve kterém inhibitory cyklooxygenázy mají velkou přednost pro laterální kavitu COX-2.

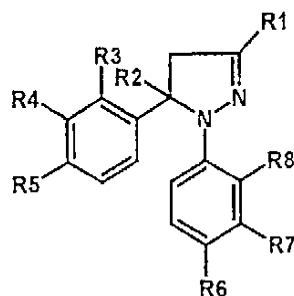
20 V chemické literatuře byly pospány deriváty nitrogenovaných pětičlenných heterocyklických aromatů s inhibiční aktivitou vůči COX-2. Jakožto tyto azolové deriváty se uvádějí pyrroly, [W. W. Wilkerson a kol., J. Med. Chem. 37, str. 988, 1994; W. W. Wilkerson a kol., J. Med. Chem. 38, str. 3895 1995; I. K. Khanna a kol., J. Med. Chem. 40, str. 1619, 1997], pyrazoly
25 [T. D. Penning a kol., J. Med. Chem. 40, str. 1347, 1997; K. Tsuji a kol., Chem. Pharm. Bull. 45, str. 987, 1997; K. Tsuji a kol., Chem. Pharm. Bull. 45, str. 1475, 1997] nebo imidazoly [Khanna a kol., J. Med. Chem. 40, str. 1634, 1997].

Nyní se zjistilo, že nové sloučeniny odvozené z pyrazolinů obecného vzorce I vykazují zajímavé biologické vlastnosti a jsou proto obzvláště užitečné pro použití v humánní a/nebo ve veterinární terapii. Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné jako činidla s protizánětlivou působností a pro ošetřování nemoci, ve kterých má cyklooxygenáza-2 svou úlohu, přičemž nemají žaludeční a ledvinovou toxicitu klasických NSAIDS.

35 Vynález se týká nových pyrazolinů, které inhibují enzym cyklooxygenázy-2 při použití v humánní a ve veterinární medicíně jako protizánětlivých činidel a v případě jiných nemocí, ve kterých má význam cyklooxygenáza-2, a které mají nízkou nebo žádnou toxicitu vůči žaludku a ledvinám. Tyto protizánětlivé sloučeniny mají proto lepší bezpečnostní profil. Tyto nové sloučeniny podle vynálezu jsou deriváty delta²-pyrazolinů, známých též jako 4,5-dihydro-1H-pyrazoly.
40 Jsou to tedy nearomatické nitrogenované heterocyklické sloučeniny. Proto pyrazolinové kruhy nejsou rovinné na rozdíl od dříve popsaných azolů.

Podstata vynálezu

45 Podstatou vynálezu je derivát pyrazolinu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

5 R_1 atom vodíku, skupinu methylovou, fluormethylovou, difluormethylovou, trifluormethylovou, karboxyskupinu, skupinu alkylkarboxylátovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, karboxamidovou nebo kyanoskupinu,

R_2 atom vodíku nebo methylovou skupinu,

10 R_3, R_4, R_7 a R_8 které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, chloru nebo fluoru, skupinu methylovou, trifluormethylovou nebo methoxyskupinu,

R_5 a R_6 jeden z těchto symbolů atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, skupinu methylovou, trifluormethylovou, methoxyskupinu nebo trifluormethoxyskupinu a druhý ze symbolů R_5 a R_6 skupinu methylsulfonylovou, aminosulfonylovou nebo acetoaminosulfonylovou skupinu,

15 za podmínky, že v případě, kdy znamená R_1 methylovou skupinu znamená

R_2 atom vodíku nebo methylovou skupinu,

20 R_3 a R_8 které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, chloru nebo fluoru, skupinu methylovou nebo trifluormethylovou,

R_4 atom vodíku nebo fluoru, skupinu methylovou nebo trifluormethylovou nebo methoxyskupinu,

25 R_5 atom fluoru, skupinu trifluormethylovou, trifluormethoxyskupinu, skupinu methylsulfonylovou nebo aminosulfonylovou,

30 R_6 atom vodíku, chloru, nebo fluoru, skupinu methylovou, trifluormethylovou, methoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, skupinu methylsulfonylovou nebo aminosulfonylovou

a za podmínky, že jeden ze symbolů R_5 a R_6 znamená skupinu methylsulfonylovou nebo aminosulfonylovou a

35 R_7 atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, methylovou nebo trifluormethylovou skupinu nebo methoxyskupinu

a jeho fyziologicky přijatelné soli.

40 Nové sloučeniny obecného vzorce I mají nesymetrický atom uhlíku a tak se mohou připravovat enantiomerně čisté nebo jako racemáty. Racemáty obecného vzorce I se mohou štěpit na své optické izomery běžnými způsoby, jako je například separace chirální stacionární fázovou chromatografií, nebo frakcionovanou krystalizací svých diastereoizomerních solí, které se mohou připravovat reakcí sloučenin obecného vzorce I s enantiomerně čistými kyselinami. Podobně se

45 mohou také získat enantioselektivní syntézou za použití enantiomerně čistých chirálních prekurzorů.

Vynález se týká také fyziologicky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I, zejména se týká adičních solí s minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, sírová a dusičná a s organickými kyselinami, jako je kyselina citronová, maleinová, fumarová, vinná, nebo jejich deriváty, kyseliny p-toluensulfonové, methansulfonové a kafrsulfonové.

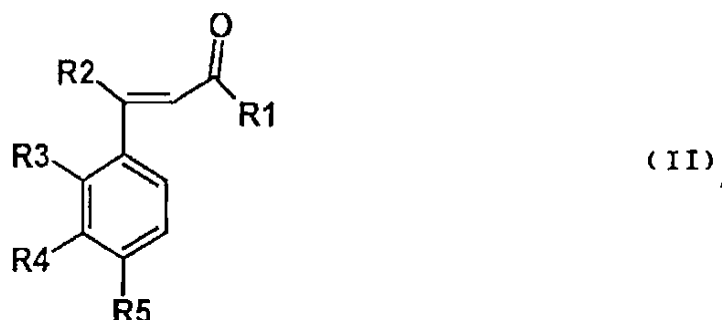
55 Nových derivátů obecného vzorce I je možno použít pro savce, včetně lidí, jako protizánětlivých činidel k léčení zánětů a k léčení jiných poruch spojených se záněty, jako analgetik k léčení bolesti a migrény a jako antipyretik při léčení horečky. Například může být derivátů podle obec-

ného vzorce I použito k léčení artritís, včetně i když omezené k léčení reumatoidní artritís, spondyloartropatií, dnové artritís, systemického sžíravého vředu, zarudnutí kůže, osteoartritís a artritís mladistvých. Nových derivátů obecného vzorce I je možno použít k léčení astma, bronchitis, menstruačních poruch, zánětu šlachy, burzitidy a různých stavů ovlivňujících pokožku jako je lupénka, ekzém, spáleniny a zánět kůže. Nových derivátů obecného vzorce I je možno použít také k léčení poruch zažívacího traktu, jako je syndrom zánětu střev, Crohnova nemoc, zánět žaludku, syndrom podráždění tlustého střeva nebo vředovitý zánět tlustého střeva.

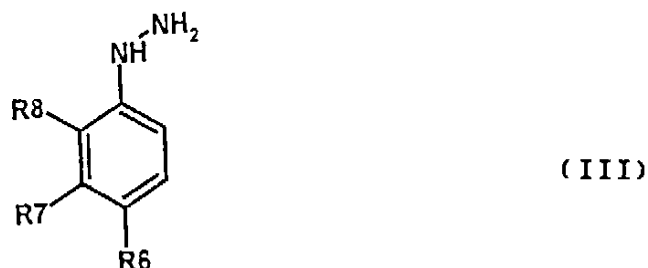
Nové deriváty obecného vzorce I se připravují podle vynálezu dále popsányými způsoby:

Způsob A

Nechá se reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde znamená R_1 atom vodíku, methylovou, fluormethylovou, difluormethylovou nebo trifluormethylovou skupinu a karboxyskupinu a R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený u obecného vzorce I, s fenyldrazinem obecného vzorce III ve formě zásady nebo soli



kde R_6 , R_7 , a R_8 mají význam uvedený u obecného vzorce I.

Reakce se provádí v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například alkoholů, jako je methanol nebo ethanol, etherů jako je dioxan, tetrahydrofuran nebo jejich směsi nebo v přítomnosti jiných rozpouštědel. Reakce se provádí v kyselém prostředí, které může být organické, například v kyselině octové, nebo anorganické, například v kyselině chlorovodíkové nebo ve směsi takových kyselin, nebo v zásaditém prostředí, jako je například piperidin, piperazin, hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný nebo ethoxid sodný, nebo ve směsi takových zásad. Kyselé nebo zásadité prostředí může působit samo jako rozpouštědlo. Nejvhodnější jsou teploty místnosti až teploty zpětného toku rozpouštědla a reakční doba je několik hodin až několik dní.

Způsob B

Příprava sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R_1 alkykarboxylátovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají shora uvedený význam, spočívá podle vynálezu v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená

karboxyskupinu (COOH) a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , a R_8 mají shora uvedený význam, se vhodným reakčním činidlem k vytvoření chloridu kyseliny, jako je thionylchlorid nebo oxalylchlorid, a provede se esterifikace s alifatickým alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku v přítomnosti organické zásady, jako je triethylamin nebo pyridin, nebo se nechá přímo reagovat karboxylová kyselina s odpovídajícím bezvodým alkoholem nasyceným plynným chlorovodíkem. Reakce se provádí v reakčním činidlem, které je současně rozpouštědlem nebo v jiných vhodných rozpouštědlech, jako jsou halogenované uhlovodíky například dichlormethan, chloroform nebo tetrachlormethan, ethery například dioxan, tetrahydrofuran, ethylether nebo dimethoxyethan. Nejvhodnější reakční teploty jsou 0°C až teplota zpětného toku rozpouštědla a reakční doba je deset minut až 24 hodin.

Způsob C

Příprava sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R_1 karboxamidovou skupinu a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají shora uvedený význam spočívá podle vynálezu v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená karboxyskupinu (COOH) a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají shora uvedený význam s vhodným reakčním činidlem k vytvoření odpovídajícího chloridu kyseliny například thionylchloridu nebo oxalylchloridu a pak se produkt nechá reagovat s amoniakem, který může být ve formě vodného roztoku nebo rozpuštěný ve vhodném rozpouštědle. Jako vhodná rozpouštědla se příkladně uvádějí ethery, jako dioxan, tetrahydrofuran, ethylether nebo dimethoxyethan. Nejvhodnější teploty jsou 0°C až teplota zpětného toku rozpouštědla a reakční doba je 1 až 24 hodin.

Způsob D

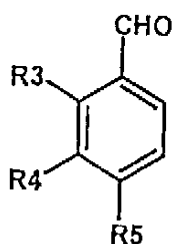
Příprava sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R_1 kyanoskupinu a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají shora uvedený význam, spočívá podle vynálezu v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená karboxamidovou skupinu a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají shora uvedený význam, se vhodným reakčním činidlem, například s komplexem dimethylformamid-thionylchlorid nebo s methanosulfonylchloridem. Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo pyridin. Nejvhodnější teplota je 0°C až teplota zpětného toku rozpouštědla a reakční doba je patnáct minut až 24 hodin.

Způsob E

Sloučeniny obecného vzorce II, které jsou meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, jsou obchodně dostupné nebo se mohou připravovat různými známými způsoby, které se příkladně uvádějí:

Způsob E-1

Příprava sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená R_1 monofluormethylovou, difluormethylovou nebo trifluormethylovou skupinu, R_2 atom vodíku a R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený u obecného vzorce I, se provádí reakcí benzaldehydu obecného vzorce IV



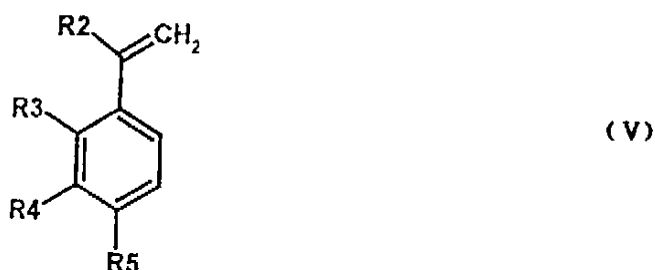
(IV)

kde R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený u obecného vzorce I, s N-fenyl(mono-, di- nebo trifluor)-acetimidoylchloridem v přítomnosti dialkylfosfonátu, jako je diethylmethylfosfonát, a silné organické zásady, jako je lithiumpiizopropylamid (LDA), nebo Wittigovou reakcí s mono-, di- nebo trifluoracetyltrifenyfosforanem a se zásadou, jako je uhličitan sodný nebo uhličitan draselný.

Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle například ve chlorovaných uhlovodících, jako je dichlormethan, chloroform nebo benzen nebo v etherech, jako je tetrahydrofuran, ethylether, dimethoxyethan nebo dioxan. Nejvhodnější teplota je -70°C až teplota zpětného toku rozpouštědla a reakční doba je 15 minut až 20 hodin.

Způsob E-2

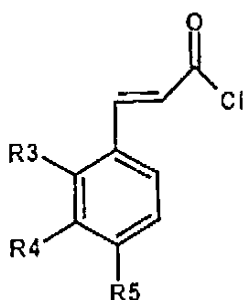
Příprava sloučenin obecného vzorce II, kde znamená R_1 methylovou nebo trifluormethylovou skupinu, R_2 methylovou skupinu a R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený u obecného vzorce I, se provádí reakcí sloučeniny obecného vzorce V



kde znamená R_2 methylovou skupinu a R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený u obecného vzorce I, s anhydridem monofluoroctové, difluoroctové nebo trifluoroctové kyseliny v přítomnosti komplexu dimethylsulfid-fluorid boritý. Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle, jako jsou například halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, chloroform nebo tetrachlormethan nebo ethery, jako je dioxan, tetrahydrofuran, ethylether a dimethoxyethan. Nejvýhodnější teplota je -70°C až teplota zpětného toku rozpouštědla a reakční doba je 20 minut až 20 hodin.

Způsob E-3

Příprava sloučenin obecného vzorce II, kde znamená R_1 methylovou nebo trifluormethylovou skupinu, R_2 atom vodíku a R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený u obecného vzorce I, se provádí různými způsoby, například Claisen-Schmidtovu reakcí benzaldehydu obecného vzorce IV a acetonu nebo 1,1,1-trifluoracetonu v přítomnosti vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný nebo kyseliny octové a piperidinu; Wittig-Hörnerovou reakcí benzaldehydu obecného vzorce IV a 2-oxo-alkylfosfonátu v přítomnosti vodného roztoku zásady, jako například roztoku uhličitanu draselného nebo hydrogenuhličitanu draselného; reakcí benzaldehydu obecného vzorce IV s α,α -bis(trimethylsilyl)-terc.-butylketiminem v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je například bromid zinečnatý nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



kde R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený u obecného vzorce I, s trimethylalumi-
 chloridu hlinitého. Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je například alkohol, jako je
 methanol nebo ethanol, halogenovaný uhlovodík, jako je tetrachlormethan, chloroform, dichlor-
 methan, nebo ether, jako je tetrahydrofuran, ethylether, dioxan, dimethoxyethan, voda a jejich
 5 směs. Reakční teplota může být $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota zpětného toku rozpouštědla a doba reakce
 může být dvě hodiny až několik dní.

Způsob E-4

10

Příprava sloučenin obecného vzorce II, kde znamená R_1 a R_2 atom vodíku a R_3 , R_4 a R_5 mají
 význam uvedený u obecného vzorce I, se provádí následujícími vhodnými způsoby, například
 Wittig-Homerovu reakcí benzaldehydu obecného vzorce IV a redukcí nenasyceného α,β -esteru
 hydridem kovu, jako je diizobutylaluminiumhydrid (Dibal); reakcí benzaldehydu obecného vzor-
 15 ce IV a α,α -bis(trimethylsilyl)-terc-butylacetaldiminu v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je
 bromid zinečnatý nebo kondenzací benzaldehydu obecného vzorce IV s acetaldehydem v přítom-
 nosti hydroxidu alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

20 Způsob F

Příprava sloučenin obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 a R_8 mají shora uvedený význam
 a kde znamená jeden ze symbolů R_5 a R_6 atom vodíku, chloru, fluoru, skupinu methylovou, tri-
 fluormethylovou, methoxyskupinu nebo trifluormethoxyskupinu, druhý ze symbolů R_5 a R_6
 25 acetylamino-sulfonylovou skupinu, se provádí reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 ,
 R_3 , R_4 , R_7 a R_8 mají shora uvedený význam a kde znamená jeden ze symbolů R_5 a R_6 atom
 vodíku, chloru, fluoru, skupinu methylovou, trifluormethylovou, methoxyskupinu nebo trifluor-
 methoxyskupinu druhý ze symbolů R_5 a R_6 acetylamino-sulfonylovou skupinu, se vhodnými
 reakčními činidly jako jsou například acetylchlorid nebo acetanhydrid. Reakce se provádí
 30 v nepřítomnosti rozpouštědla nebo ve vhodném rozpouštědle, jako je například dimethylform-
 amid nebo pyridin. Nejvhodnější teplota je $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota zpětného toku a reakční doba je
 15 minut až 14 hodin.

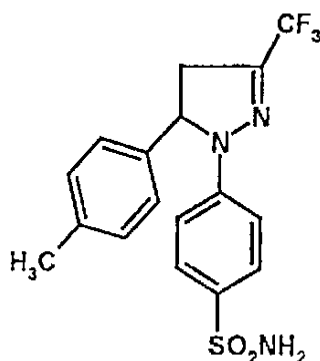
Vynález se týká farmaceutických prostředků, které obsahují farmaceuticky přijatelné excipienty
 35 a alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její fyziologicky přijatelnou sůl. Vynález se
 také týká použití sloučeniny obecného vzorce I a jejích fyziologicky přijatelných solí k přípravě
 léčiva k léčení zánětů a/nebo k léčení jiných poruch spojených se záněty. Následující příklady
 objasňují přípravu nových sloučenin podle vynálezu. Je také uvedeno několik typických forem
 40 použití pro různé oblasti aplikace včetně farmaceutických předpisů pro výrobu farmaceutických
 prostředků podle vynálezu.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

45 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 (1 v tabulkách)

50 1-(4-Aminosulfonyl-fenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol



Příprava (E)-1,1,1-trifluor-4-(4-methylfenyl)-3-buten-2-onu (způsob E-1)

Do baňky naplněné inertním plynem se zavede 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu a baňka se ochladí na teplotu -70°C . Přidá se roztok 2M LDA v systému tetrahydrofuran-hexan (5 ml, 10 mmol) a diethylmethylfosfonát (0,75 ml, 5 mmol) rozpuštěný v 5 ml tetrahydrofuranu a baňka se protřepává 30 minut. Nato se přikape fenyltrifluoracetimidoylchlorid (1,04 g, 5 mmol) (připravený způsobem, který popsal Tamura, K. Mizukami H. a kol., J. Org. Chem. 58, str. 32 až 35, 1993) za stálého protřepávání po dobu jedné hodiny za stejných podmínek. Přidá se p-tolualdehyd (0,6 g, 5 mmol), chladicí lázeň se odstaví a baňka se ponechá za protřepávání 16 hodin při teplotě místnosti. Přidá se 10 ml 2N kyseliny chlorovodíkové za protřepávání po dobu dalších 4 hodin. Tetrahydrofuran se odstraní na rotační odparce, směs se extrahuje ethyletherem (3x20 ml) a spojené organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného až do dosažení hodnoty $\text{pH} \approx 6$. Směs se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří se. Získaný surový olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu pod tlakem (jako eluční činidlo se používá systém ethylacetát-petrolether 1:9), čímž se získá (E)-1,1,1-trifluor-4-(4-methylfenyl)-3-buten-2-on (0,8 g, výtěžek 75 % teorie) v podobě čirého oleje.

IR (film, cm^{-1}): 1715, 1601, 1201, 1183, 1145, 1056, 811, 703

^1H -NMR (CDCl_3): δ 2,4 (s, 3H), 6,97 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 18$ Hz, 1H).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) (petrolether): $R_f = 0,16$

Příprava 1-(4-aminosulfonyl)fenyl-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol) (způsob A)

Roztok 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinchlorhydrátu (0,82 g, 3,69 mmol) a (E)-1,1,1-trifluor-4-(4-methylfenyl)-3-buten-2-onu (0,79 g, 3,69 mmol) v 15 ml octové kyseliny se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin v prostředí dusíku. Roztok se ochladí, vlije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organický roztok se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří se k suchu ve vakuu. Takto získaný surový produkt se nechá vykristalovat ze systému ethanol-petrolether, čímž se získá 1-(4-aminosulfonyl)fenyl-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol) (0,65 g, výtěžek: 45 % teorie) o teplotě tání 140 až 143°C .

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 2,99 – 3,06 (dd, $J = 6,9$ a 14 Hz, 1H), 3,66 – 3,73 (dd, $J = 12,6$ a 14 Hz, 1H), 4,69 (široké s, 2H), 5,38 – 5,45 (dd, $J = 6,9$ a $12,6$ Hz, 1H), 7,04 – 7,11 (2d, $J = 8,1$ a $9,3$ Hz, 4H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H).

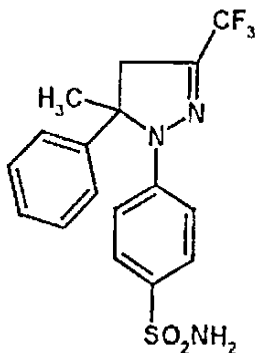
^{13}C -NMR (CDCl_3): 20,9, 41,2, 64,5, 113,4, 120,5 (q, $J = 268$ Hz), 125,3, 127,6, 130,1, 133,2, 136,7, 138,3, 138,8 (q, $J = 38$ Hz), 146,0.

TLC (ethylacetát): $R_f = 0,89$.

5

Příklad 2 (2 v tabulkách)

1-(4-Aminosulfonylphenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-5-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol



10

Příprava (E)-1,1,1-trifluor-4-methyl-4-fenyl-3-buten-2-onu (způsob E-2)

Do roztoku dimethylsulfidu a fluoridu boritého (3,9 g, 30 mmol) v 75 ml dichlormethanu ochla-
zeného na teplotu -60°C se pomalu přidá anhydrid kyseliny trifluorctové (6,3 g, 30 mmol).
Směs se protřepává po dobu 10 minut a pomalu se přidá roztok α -methylstyrenu (3,54 g,
30 mmol) v 15 ml dichlormethanu při zachování teploty -60°C . Teplota se pak nechá stoupnout
na -50°C s 15 minutovou prodlevou, načež se reakční směs nechá ohřát na teplotu 0°C a směs
se protřepává 30 minut za těchto podmínek. Přidá se 50 ml ethyletheru a 50 ml vodného 10%
roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Fáze se oddělí a vodná fáze se promyje několikrát etherem.
Etherové fáze se spojí, promyje se vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří se
k suchu na rotační odparce. Takto získaný surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií na
silikagelu pod tlakem za eluování petroletherem. Získá se 2,0 g (51% výtěžek) nezreagovaného
výchozího α -methylstyrenu a 2,35 g (E)-1,1,1-trifluor-4-fenyl-3-buten-2-onu (75% výtěžek)
v podobě bezbarvého oleje.

25

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

^1H -NMR (CDCl_3): δ 2,71 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,6 (m, 2H).

30

Příprava 1-(4-aminosulfonylphenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-5-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazolu (způsob A)

Do baňky naplněné inertním plynem se vnese (E)-1,1,1-trifluor-4-methyl-4-(4-methylfenyl)-
3-buten-2-on (1,75 g, 8,2 mmol), 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinchlorohydrát (2 g, 9 mmol)
a piperidin (0,85 g, 10 mmol), rozpustí se v ethanolu a udržuje se po dobu 5,5 hodiny na teplotě
zpětného toku. Směs se ochladí, rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce, přidá se do zbytku
voda a roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se bezvodým
síranem sodným a odpaří se k suchu. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií na sili-
kagelu pod tlakem se systémem ethylacetát/petrolether (4:6) jako elučním činidlem, čímž se získá
1-(4-aminosulfonylphenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-5-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol ve
formě bílé pevné látky (1,46 g, výtěžek 47%) o teplotě tání 60 až 66°C .

40

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

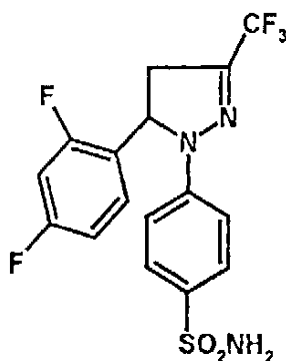
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,6 (s, 3H); 2,8 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 4,5 (šir. s, 2H); 7,2 (m, 3H); 7,4 – 7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 27,6; 54,2; 63,1; 114,6; 124,0 (q, $J = 268$ Hz); 125,6; 127,4; 127,8; 129,1;
 131,0; 142,0 (q, $J = 38$ Hz); 142,6; 147,5.

šir. = široké

10 Příklad 3 (3 v tabulkách)

1-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol



Příprava (E)-1,1,1-trifluor-4-(2,4-difluorofenyl)-3-buten-2-onu (Způsob E-3)

15 V baňce s 2,4-difluorbenzaldehydem (20 g, 0,14 mol) se rozpustí ledová kyselina octová (12,2 g, 0,2 mol) a piperidin (12,2 g, 0,14 mol) v tetrahydrofuranu (300 ml). Roztok se ochladí na teplotu 5 až 10 °C a nechá se probublávat CF_3COCH_3 (8 g, 0,07 mol). Baňka se vyjme z chladicí lázně, teplota se zvýší na teplotu místnosti a směs se udržuje po dobu 1,5 hodin na této teplotě za trvalého protřepávání. Opět se přidá CF_3COCH_3 (5 g, 0,045 mol) a směs se nechá protřepávat po dobu dalších 1,5 hodin. Znovu se přidá 5 g a směs se nechá protřepávat po dobu dalších 1,5 hodin. Postup se opakuje až do přidání celkového množství CF_3COCH_3 (35 g, 0,31 mol). Přidá se roztok 20% (50 ml) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Přidá se 50 ml vody a roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, 5% roztokem kyseliny sírové, vodou a směs se vysuší bezvodým síranem sodným. Roztok se zfiltruje a odpaří. Výsledný surový produkt se destiluje, získá se 18,1 g (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenyl)-3-buten-2-onu o teplotě tání 50 až 51 °C.

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,9 (m, 2H); 7,05 (d, $J = 16$ Hz, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,0 (d, $J = 16$ Hz, 1H).

Příprava 1 (4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorofenyl)-4,5-dihydro-3-trifluoromethyl-1H-pyrazolu (způsob A)

35 Na teplotě zpětného toku se udržuje 24 hodin v prostředí dusíku roztok 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinchlorhydrátu (47,8 g, 0,21 mol) a (E)-1,1,1-trifluor-4-(2,4-difluorofenyl)-3-buten-2-onu (53,1 g, 95%, 0,21 mol) ve 315 ml octové kyseliny. Směs se ochladí, vlije se do vody a zfiltruje se. Promyje se toluenem a takto získaný surový produkt se nechá vykrystalovat z izopropanolu. Získá se 46,2 g produktu. Matečný louh z krystalizace, jednou zkoncentrovaný poskytuje dalších 12,6 g produktu. Celkem se získá 58,8 g (68% výtěžek) 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorofenyl)-4,5-dihydro-3-trifluoromethyl-1H-pyrazolu o teplotě tání 160 až 162 °C. Může následovat další postup:

V baňce s inertním plynem se rozpustí ethoxid sodný (0,53 g, 7,72 mmol) v ethanolu. Přidá se 1,1,1-trifluor-4-(2,4-difluorofenyl)-3-buten-2-on (přípravený způsobem E-1) (0,913 g, 3,86 mmol) a 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinchlorhydrát (0,87 g, 3,87 mmol) a směs se udržuje po dobu 16 hodin na teplotě zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří se k suchu, přidá se studená voda a směs se okyselí přidáním kyseliny octové a po vysrážení se pevná část odfiltruje. Pevná látka se znovu rozpustí v etheru, zpracuje se aktivním uhlím a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce. Výsledný zbytek se nechá vykristalovat ze systému ethylether-petrolether (50:50) za získání 1-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(2,4-difluorofenyl)-4,5-dihydro-3-trifluoromethyl-1H-pyrazolu (1,02 g, výtěžek 65%) ve formě pevné látky o teplotě tání 160 až 162 °C.

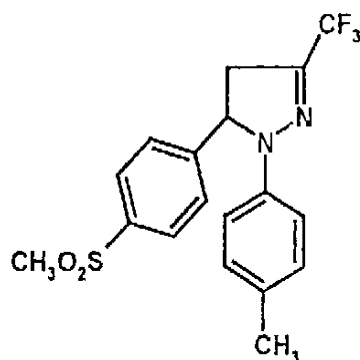
IR (KBr, cm^{-1}): 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067.

^1H -NMR (CDCl_3): δ 3,0 (dd, $J = 6,3$ a $11,4$ Hz, 1H); 3,80 (dd, $J = 11,4$ a $12,6$ Hz, 1H); 4,79 (šir. s, 2H); 5,70 (dd, $J = 6,3$ a $12,6$ Hz, 1H); 6,8 – 6,95 (m, 2H); 7,01 – 7,09 (m, 3H); 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

šir. = široké

Příklad 4 (4 v tabulkách)

4,5-Dihydro-1-(4-methylfenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (způsob A)



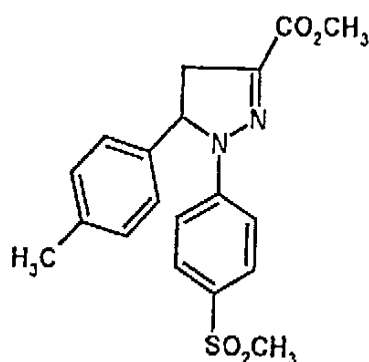
V baňce s inertním plynem se rozpustí (E)-1,1,1-trifluor-4-(4-methylsulfonylphenyl)-3-buten-2-on (přípravený způsobem E-1) (1,83 g, 6,58 mmol) a 4-methylfenylhydrazinchlorhydrát (1,04 g, 6,58 mmol) v 50 ml ethanolu. Přidá se několik kapek kyseliny chlorovodíkové a směs se udržuje 4 dny na teplotě zpětného toku. Směs se ochladí a produkt se nechá vykristalovat. Roztok se zfiltruje a produkt se překrystaluje z ethanolu. Získá se 4,5-dihydro-1-(4-methylfenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (0,8 g, výtěžek 32%) ve formě pevné látky o teplotě tání 140 až 143 °C.

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

^1H NMR (CDCl_3): 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)

Příklad 5 (39 v tabulkách)

Methyl-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (způsob B)



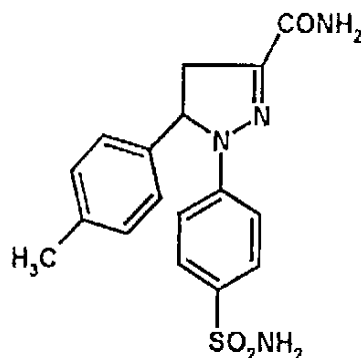
V 50 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonyl-fenyl) 1H pyrazol 3-karboxylová kyselina (6,9 g, 19,3 mmol) a thionylchlorid (3,5 ml, 48 mmol) a směs se protřepává 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se odpaří k suchu na rotační odparce a získaný surový chlorid kyseliny se rozpustí ve 150 ml methanolu v baňce s inertním plynem a přidá se 8 ml (58 mmol) triethylaminu a směs se protřepává po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Přidá se voda a pevná látka se odfiltruje a promyje se přebytkem vody a methanolu. Tak se získá methylester (5,8 g, výtěžek 82%) v podobě krémově zbarvené pevné látky o teplotě tání 155 až 160 °C.

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 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 až 7,25 (m, 6H), 7,7 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

Příklad 6 (41 v tabulkách)

Příprava 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl) 1H pyrazol 3 karboxamidu (způsob C)



1-(4-Aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylová kyselina (3,7 g, 10,3 mmol) a thionylchlorid (3 g, 25,8 mmol) se rozpustí v 70 ml tetrahydrofuranu a protřepává se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se odpaří k suchu na rotační odparce a získaný surový chlorid kyseliny se rozpustí ve 30 ml methanolu v baňce s inertním plynem a ochladí se na teplotu 0 °C. Přidá se 9 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného, rozpuštěného ve 20 ml tetrahydrofuranu. Směs se protřepává po dobu 16 hodin při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce. Do zbytku se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem promýtvým vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Takto získaný surový zbytek se nechá vykristalovat ze systému ethylacetát-petrolether, čímž se získá 2,6 g (výtěžek 72%) 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxamidu o teplotě tání 210 až 215 °C.

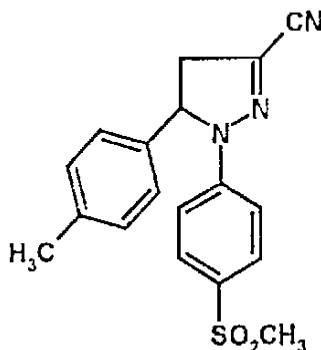
IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 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).

5

Příklad 7 (34 v tabulkách)

Příprava 3-kyano-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazolu (způsob D)



10

Do baňky s inertním plynem se vnese 6,3 ml bezvodého dimethylformamidu baňka se ochladí na teplotu 0°C a pomalu se přidá 2,1 ml thionylchloridu. Za těchto podmínek se baňka protřepává po dobu dvou hodin. Přidá se roztok 4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxamidu (3,8 g, 10,6 mmol) ve 30 ml dimethylformamidu a směs se protřepává po dobu pěti hodin při teplotě 0°C a pak po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Obsah baňky se vlije na led a pevná sraženina se odfiltruje. Získá se 3,35 g (výtěžek 93%) surového produktu, který se nechá vykřystalovat z ethylacetátu, čímž se získá žlutá pevná látka o teplotě tání 162 až 164°C .

20

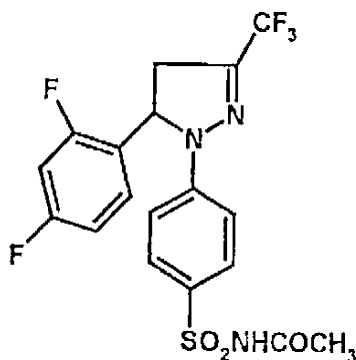
IR (KBr, cm^{-1}): 2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 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).

25

Příklad 8 (64 v tabulkách)

1-(4-Acetylaminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (způsob F)



30

Pod zpětným chladičem se udržuje po dobu dvou hodin směs 0,58 g (1,43 mmol) 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorofenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazolu a 2 ml acetylchloridu. Směs se ochladí, odpaří k suchu za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Získá se 0,49 g (76% výtěžek)

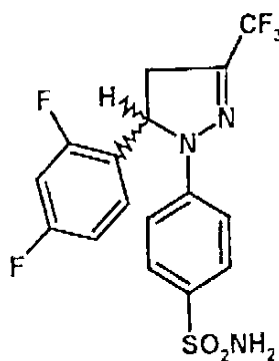
1-(4-acetylamino-sulfonyl-fenyl)-5-(2,4-difluor-fenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazolu v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 172 až 174 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3302, 1723, 1593, 1506, 1337, 1165

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 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).

Příklady 9 a 10 (75 a 76 v tabulkách)

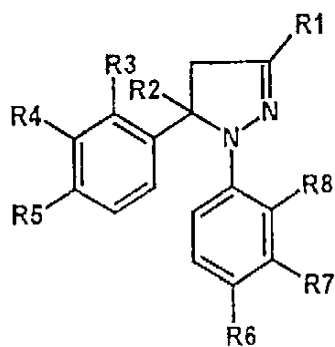
(+)-1-(4-Aminosulfonyl-fenyl)-5-(2,4-difluor-fenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol
a (-)-1-(4-aminosulfonyl-fenyl)-5-(2,4-difluor-fenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol



Racemická směs ($\pm$)-1-(4-aminosulfonyl-fenyl)-5-(2,4-difluor-fenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazolu se štěpí na své enantiomery vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií za použití sloupce CHIRALPAK AS s částicemi 10 μm a rozměrech 25x2 (Daicel) za použití jako mobilní fáze 0,1 % diethylaminu v methanolu při průtočné rychlosti 8 ml/minutu. Při retenční době 7,4 minut se získá (+)-1-(4-aminosulfonyl-fenyl)-5-(2,4-difluor-fenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 173 až 174 °C a enantiomerní čistotě 99,9% [α]_D = +183,9 ($c = 1$ CH_3OH). Při retenční době 9,2 minut se získá (-)-1-(4-aminosulfonyl-fenyl)-5-(2,4-difluor-fenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 173 až 174 °C a enantiomerní čistotě větší než 99,9% [α]_D = -189,4 ($c = 1$ CH_3OH).

Stejným způsobem se získají sloučeniny 77 a 78 v tabulkách. Tabulka I objasňuje sloučeniny obecného vzorce I a tabulka II uvádí identifikační údaje těchto sloučenin. Sloučeniny podle příkladu 1 až 36, 44 až 63 a 65 až 74 jsou připraveny způsobem A, podle příkladu 37 až 39 způsobem B, podle příkladu 40 až 42 způsobem C, podle příkladu 64 způsobem F a enantiomerně čisté sloučeniny 75 až 78 rozštěpením racemické směsi.

Tabulka I

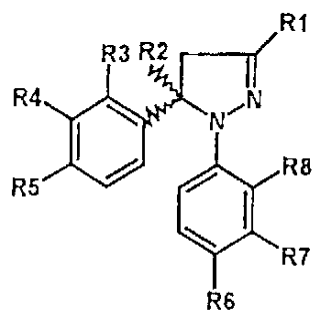


Příklad	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
2	CF ₃	CH ₃	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
3	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
4	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
5	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
6	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
7	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
8	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
9	CF ₃	H	H	H	F	SO 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

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

Tabulka I (pokračování)



Pří- klad	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Enantio- merní čist. %	Specifická on rotace [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		

Tabulka II

Pří- klad	t.l. °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(šir.J 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(šir.J 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(šir. 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, 18,1H); 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, 19,1H); 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 v 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz, 1H); 4,7(šir. 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)

šir. = široké

14	124-6	3370, 3240, 1595, 1331, 1154, 1103	(d ₅ -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(šir. 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 ₅ -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(šir. 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(šir. 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(šir. 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 ₅ -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(šir. 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(šir. 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(šir. 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 ₅ -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)

šir. = široké

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=8.1 Hz,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,1 H); 3,8(dd,J=12,9, 17,7Hz,1H); 5,6(dd,J=6, 12,9 Hz,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(šir. s,1H); 6,7(šir. 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,

šir. = široké

		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(šir. 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(šir. 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(šir. 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 ₅ -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(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 ₅ -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 ₅ -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 ₅ -DMSO): 2,3(s, 3H); 2,8(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(s ancho, 1H); 7(d, J=8,8Hz, 2H); 7,1-7,2(m, 4H); 7,65(d, J=8,8Hz, 2H)

šir. = široké

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(α -alk šir. 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=5,4Hz,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(s šir. 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 ₂ -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=7,6, 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)

šir. = široké

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); 7,6(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(m,2H); 7,2(s,1H); 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(s ancho,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(s ancho, 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);

šir. = široké

5 Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou mocnými orálně aktivními protizánětlivými činidly a selektivními inhibitory COX-2, s pozoruhodným analgetickým působením a jsou velmi aktivní v experimentálních testech artritidy. K doložení těchto aktivit se uvádějí výsledky některých farmakologických testů.

10 Inhibice syntézy prostaglandinů v zánětlivém exudátu sliznicové membrány u krysy

15 Při tomto testu se objasňuje vedle selektivní inhibice COX-2, také protizánětlivé působení spolu s vyloučením působení na žaludeční prostaglandiny po orálním podání. Pro test se používá upraveného způsobu, který popsal O. Tofanetti a kol. (Med. Sci. Res. 17, str. 745 až 746, 1989). Testované prostředky se podávají denně při počáteční skríningové dávce 40 mg/kg. Jednu hodinu po podání se krysy uspi a subkutánně se zavede houba nasátá karrageenanem do mezilopatkové zóny. Šest hodin po implantaci se krysy usmrtí a extrahují se mezilopatkové houby a žaludeční

sliznice. Nato se stanoví obsah PGE_2 imunitní zkouškou každého vzorku jednak v houbovém exudátu jednak v žaludeční sliznici. Inhibice PGE_2 v zánětlivém exudátu dokládá protizánětlivé působení inhibitorů COX-2 i COX-1, přičemž inhibice PGE_2 v žaludeční sliznici je považována za inhibiční účinek COX-1.

V tabulce III jsou shrnuty výsledky získané se sloučeninou podle příkladu 3 a v tabulce IV je vyznačena ED-50 (účinná dávka 50) včetně selektivity. Sloučenina podle příkladu 3 je mocnějším protizánětlivým činidlem než referenční produkt.

Tabulka III

Působení COX-2/COX-1 in vivo

Produkt (dávka 40 mg/kg, po)	Inhibice PGE_2	
	Zánětlivý exudát	Žaludeč. sliznice
Příklad 3	92%	0
Meloxicam	97%	65%
Nabumetone	93%	0

Tabulka IV

Působení ED-50 COX-2/COX-1 in vivo

	Inhibice PGE_2 ED-50 (mg/kg, po)	
	Zánětlivý exudát	Žaludeční sliznice
Příklad 3	3.6	> 40
Nabumetone	11.0	> 40

Analgetické působení proti „hyperalgezií“ tepelnou stimulací předem zanícené krysí tlapky

Při tomto testu se sleduje analgetické působení u krys způsobem, který popsal K. Hargreaves a kol. (Pain, 32, str. 77 až 78, 1988). Napřed se injektuje suspenze Karrageenanu do zadní pravé tlapky každé krysy. Po dvou hodinách se orálně podá testovaný produkt ve skrinovací dávce 40 mg/kg. Po dvou hodinách se působí tepelným zdrojem na chodidlo každé zadní tlapky krys a měření se čas potřebný k odstranění měřeného otoku. Hyperalgezie se stanovila porovnáním procenta algezie tlapky injektované karrageenanem oproti druhé zadní tlapce. Analgetické působení se vypočetlo porovnáním těchto dvou hodnot hyperalgezie skupin ošetřených produktem se skupinou ošetřenou pouze nosičem.

V tabulce V jsou výsledky získané se sloučeninou podle příkladu 3 a v tabulce VI je uvedeno ED-50 ukazující, že tento produkt je účinnější než jiné selektivní inhibitory COX-2 při zkoušce působení vůči tepelné hyperalgezií.

Tabulka V

Analgetické působení proti hyperalgezií tepelnou stimulací

5		
	Produkt (dávka 40 mg/kg, po)	% působení
	Příklad 3	100%
	Nimesulide	97%
10	Nabumetone	95%

Tabulka VI

15 ED 50 analgetického působení proti hyperalgezií tepelnou stimulací

	Produkt	ED-50 (mg/kg, po)
	Příklad 3	0,2
20	Nimesulide	1,0
	Nabumetone	2,1

Účinky na zažívací trakt (gastrointestinální efekt G1):

25 vyvolání vředů u krys podrobených stresu z chladu

Při této zkoušce se zjišťují možné vředové jevy na zažívacím traktu po orálním podání. Používá se upraveného způsobu, který popsal K. D. Rainsdorf (Agents and Actions 5, str. 553 až 558, 30 1975). Napřed dostaly krysy orálně testovaný produkt v různých dávkách. Po dvou hodinách se krysy umístí na jednu hodinu do mrazicího boxu s teplotou -15°C . Nato se ponechají po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Krysy se usmrtí a žaludek se vyoperuje. Žaludek se ponechá po dobu 15 minut v solném roztoku. V každém žaludku se zjišťuje procento povrchu s žaludečnými vředy pomocí analyzátoru obrazu podle Project C.S.V. vs. 1,2. Pro každý produkt se zjistí 35 maximální dávka, která nevede k vytvoření vředů pomocí lineární regresní analýzy odezvy na dávku.

Výsledky získané se sloučeninou podle příkladu 3 jsou v tabulce VII. Ukázalo se, že nevyvolává vředy ani při vysokých dávkách, což se očekávalo od selektivního produktu COX-2. Naproti 40 tomu jak dichlorphenac tak piroxicam, selektivní inhibitory COX-1, vyvolávaly vředy při velmi nízkých dávkách.

Tabulka VII

45 Vyvolání vředů u krys podrobených stresu z chladu

	Produkt	Maximální dávka nevyvolávající vředy (mg/kg, po)
50	Příklad 3	>80
	Dichlorphenac	1,2
	Piroxicam	1,7

Antiartritické účinky u kryš

Při tomto testu se studuje antiartritické působení sloučeniny podle příkladu 3 u kryš. Používá se způsobu, který popsal B. J. Jaffee a kol. (Agents and Actions, 27, str. 344 až 346, 1989). Napřed se injektuje do plosky zadní levé tlapky kryš Freundův adjuvant (Mycobacterium butiricum suspendované v sojovém oleji). Po 14 dnech, kdy se vyvine zánět v neinjektované tlapce, což se považuje za experimentální artritida, se započne s ošetřováním studovaným produktem nebo nosičem u kontrolní skupiny. Sloučenina podle příkladu 3 se podávala 11 dní v dávce 10 mg/kg/den. Měřil se objem tlapky se sekundárním zánětem v posledních dnech ošetřování. Antiartritické působení se vypočetlo porovnáváním průměrného objemu tlapky se sekundárním zánětem skupiny ošetřené sloučeninou podle příkladu 3 a kontrolní skupinou během 5 dnů.

Získané výsledky ukazují, že sloučeniny podle příkladu 3 má vysoké antiartritické působení při orálním ošetřování 10 mg/kg/den, jako inhibice sekundárního zánětu, tedy 71% antiartritické působení.

Vzhledem k dobrým farmakodynamickým vlastnostem se mohou deriváty pyrazolinu podle vynálezu s úspěchem používat v humánní a ve veterinární terapii, zejména jako protizánětlivá činidla k ošetřování zánětů nebo k léčení jiných poruch spojených se záněty jako antiartritika, jako analgetika k mírnění bolesti a migrény, nebo jako antipyretika při ošetřování horečky.

V humánní terapii se podávaná dávka sloučenin podle vynálezu řídí závažností ošetřovaného stavu. Zpravidla je dávka 100 až 400 mg/den dostačující. Sloučeniny podle vynálezu se podávají například ve formě kapslí, tablet, nebo injektovaných roztoků nebo suspenzí.

Složení farmaceutických prostředků se příkladně uvádějí:

Farmaceutické prostředky

Příklad složení tablet (v mg):

sloučenina podle příkladu 3	50
kukuřičná mouka	16
koloidní oxid křemičitý	1
stearát hořečnatý	1
Povidone K-90	3
předželatinovaný škrob	4
mikrokrystalická celulóza	25
laktóza	200

Složení kapslí (v mg)

sloučenina podle příkladu 3	100
kukuřičná mouka	20
koloidní oxid křemičitý	2
stearát hořečnatý	4
laktóza	200

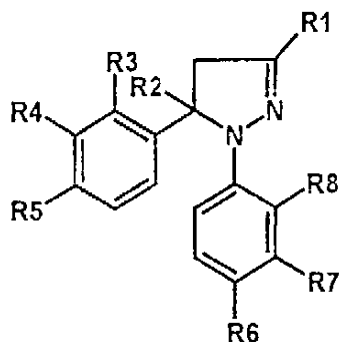
Průmyslová využitelnost

Derivát pyrazolinu pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování zánětů, analgetik a antipyretik.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Derivát pyrazolinu obecného vzorce I

(I),

kde znamená

15

R_1 atom vodíku, skupinu methylovou, fluormethylovou, difluormethylovou, trifluormethylovou, karboxyskupinu, skupinu alkylkarboxylátovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, karboxamidovou skupinu nebo kyanoskupinu,

20

R_2 atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R_3 , R_4 , R_7 a R_8 které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, chloru nebo fluoru, skupinu methylovou, trifluormethylovou nebo methoxyskupinu,

25

R_5 a R_6 jeden z těchto symbolů atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, skupinu methylovou, trifluormethylovou, methoxyskupinu nebo trifluormethoxyskupinu a druhý ze symbolů R_5 a R_6 skupinu methylsulfonylovou, aminosulfonylovou nebo acetoaminosulfonylovou skupinu,

za podmínky, že v případě, kdy znamená R_1 methylovou skupinu znamená

30

R_2 atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R_3 a R_8 které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, chloru nebo fluoru, skupinu methylovou nebo trifluormethylovou,

35

R_4 atom vodíku nebo fluoru, skupinu methylovou nebo trifluormethylovou nebo methoxyskupinu,

40

R_5 atom fluoru, skupinu trifluormethylovou, trifluormethoxyskupinu, skupinu methylsulfonylovou nebo aminosulfonylovou,

R_6 atom vodíku, chloru, nebo fluoru, skupinu methylovou, trifluormethylovou, methoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, skupinu methylsulfonylovou nebo aminosulfonylovou

a za podmínky, že jeden ze symbolů R_5 a R_6 znamená skupinu methylsulfonylovou nebo aminosulfonylovou a

5 R_7 atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, methylovou nebo trifluormethylovou skupinu nebo methoxyskupinu

a jeho fyziologicky přijatelné soli.

2. Derivát pyrazolinu podle nároku 1 obecného vzorce I vybraný ze souboru zahrnujícího

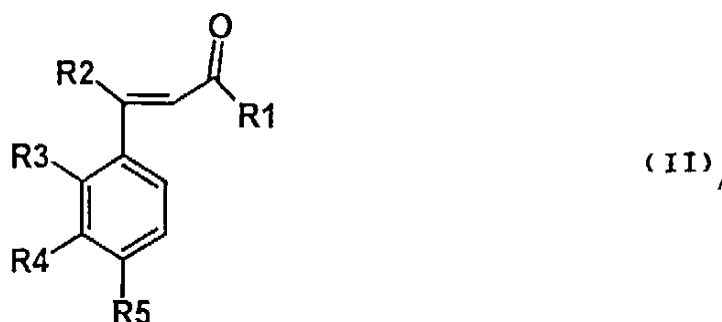
- 10 [1] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [2] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-5-(4-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [3] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [4] 4,5-dihydro-1-(4-methylfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 15 [5] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [6] 4,5-dihydro-5-fenyl-1-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [7] 4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [8] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-fluorfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [9] 4,5-dihydro-5-(4-fluorfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 20 [10] 4,5-dihydro-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [11] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(3,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [12] 5-(2,4-dichlorfenyl)-4,5-dihydro-1-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [13] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-dichlorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 25 [14] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [15] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(3-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [16] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2-fluorfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [17] 4,5-dihydro-5-(2-fluorfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 30 [18] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(3-fluorfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [19] 4,5-dihydro-5-(3-fluorfenyl)-4-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [20] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methoxyfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [21] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 35 [22] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-5-(4-trifluormethoxyfenyl)-1H-pyrazol,
- [23] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,3-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [24] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2,4-dimethylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 40 [25] 5-(3,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-1-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [26] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1H-pyrazol,
- [27] 4,5-dihydro-5-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazol,
- [28] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-3-methyl-5-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol,
- 45 [29] 4,5-dihydro-3-methyl-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazol,
- [30] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-3-methyl-5-(4-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol,
- [31] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-1H-pyrazol,

- [32] 4,5-dihydro-5-fenyl-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazol,
- [33] 4,5-dihydro-3-methyl-1-(4-methylsulfonylfenyl)-5-(4-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol,
- [34] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylová kyselina,
- 5 [35] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylová kyselina,
- [36] 4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylová kyselina,
- [37] methyl-1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát,
- 10 [38] methyl-1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylát,
- [39] methyl-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát,
- [40] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxamid,
- [41] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxamid,
- 15 [42] 4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxamid,
- [43] 3-kyano-4,5-dihydro-5-(4-methylfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-pyrazol,
- [44] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(3,4-dimethylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [45] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(3-methyl-4-methoxyfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 20 [46] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [47] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2-fluor-4-methoxyfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 25 [48] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2,4-dimethoxyfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [49] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-fluor-2-methoxyfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [50] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-3-difluormethyl-4,5-dihydro-5-(2,4-dimethylfenyl)-1H-pyrazol,
- 30 [51] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2,3,4-trifluorfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [52] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2-chlor-4-fluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 35 [53] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2-fluor-4-trifluormethylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [54] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-[2,4-(bistrifluormethyl)fenyl]-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [55] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2-methyl-3-fluorfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 40 [56] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2-methyl-4-methoxyfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [57] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorfenyl)-3-difluormethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol,
- [58] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-fluor-2-trifluormethylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 45 [59] 1-(2,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [60] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2-chlorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,

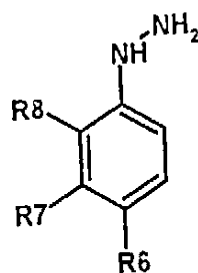
- [61] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(4-chlor-2-fluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [62] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-fluor-2-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 5 [63] 1-(4-aminosulfonylfenyl)-4,5-dihydro-5-(2-fluor-4-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [64] 1-(4-acetylamino-sulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [65] 1-(4-chlorfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 10 [66] 4,5-dihydro-1-fenyl-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [67] 4,5-dihydro-1-(2-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [68] 1-(4-chlor-2-methylfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [69] 4,5-dihydro-1-(3-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 15 [70] 4,5-dihydro-1-(3-methylfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [71] 4,5-dihydro-1-(2,4-dimethylfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [72] 1-(2-chlorfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [73] 4,5-dihydro-1-(2-methylfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 20 [74] 1-(2,4-dichlorfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [75] (+)-1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [76] (-)-1-(4-aminosulfonylfenyl)-5-(2,4-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 25 [77] (+)-4,5-dihydro-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- [78] (-)-4,5-dihydro-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol,
- 30 [79] 4,5-dihydro-5-(4-methylsulfonylfenyl)-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

3. Způsob přípravy derivátu pyrazolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé sym-
- 35 boly mají v nároku 1 uvedený význam, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



- kde znamená R₁ atom vodíku, methylovou, fluormethylovou, difluormethylovou nebo trifluormethylovou skupinu nebo karboxyskupinu, a R₂, R₃, R₄ a R₅ mají význam uvedený v nároku 1,
- 40 s fenyldiazinem obecného vzorce III ve formě zásady nebo soli



(III)

kde R_6 , R_7 , a R_8 mají význam uvedený v nároku 1.

4. Způsob přípravy derivátu pyrazolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R_1 alkyلكarboxylátovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená karboxyskupinu COOH a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam, se vhodným reakčním činidlem k vytvoření chloridu kyseliny, jako je například thionylchlorid nebo oxalylchlorid, a provede se esterifikace s alifatickým alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku v přítomnosti organické zásady, jako je triethylamin nebo pyridin, nebo se nechá přímo reagovat karboxylová kyselina s odpovídajícím nasyceným bezvodým alkoholem nasyceným plynným chlorovodíkem.
5. Způsob přípravy derivátu pyrazolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R_1 karboxamidoskupinu a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená skupinu karboxyskupinu COOH a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam, se vhodným reakčním činidlem k vytvoření odpovídajícího chloridu kyseliny například thionylchloridu nebo oxalylchloridu a produkt se nechá reagovat s amoniakem.
6. Způsob přípravy derivátu pyrazolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R_1 kyanoskupinu a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená karboxamidoskupinu a R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam, se vhodným reakčním činidlem, například s komplexem dimethylformamid–thionylchlorid nebo s methansulfonylchloridem.
7. Způsob přípravy derivátu pyrazolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam a R_6 znamená acetylaminosulfonylovou skupinu nebo R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam a R_5 znamená acetylaminosulfonylovou skupinu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam a R_6 znamená aminosulfonylovou skupinu nebo R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 a R_8 mají v nároku 1 uvedený význam a R_5 znamená aminosulfonylovou skupinu, se vhodným reakčním činidlem, například s acetylchloridem nebo s acetanhydridem.
8. Způsob přípravy derivátu pyrazolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, enantiomerně čistého, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se štěpí racemická směs sloučeniny obecného vzorce I chromatograficky s chirální stacionární fází nebo vytvářením soli s enantiomerně čistou kyselinou.
9. Způsob přípravy fyziologicky přijatelné soli derivátu pyrazolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, enantiomerně čistého, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, nechá reagovat s anorganickou nebo s organickou kyselinou v přítomnosti vhodného rozpouštědla.

10. Farmaceutický prostředek **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se obsahuje alespoň jeden derivát pyrazolinu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2 a farmaceuticky přijatelný excipient.

5 **11.** Použití derivátu pyrazolinu obecného vzorce I nebo jeho fyziologicky přijatelné soli podle nároku 1 nebo 2 pro výrobu léčiv pro ošetřování zánětů a pro ošetřování poruch spojených se záněty a procesů zprostředkovaných cyklooxygenázou-2 nebo procesů ovlivnitelných inhibicí cyklooxygenázy-2 v případě savců, včetně lidí.

10 **12.** Použití derivátu pyrazolinu obecného vzorce I nebo jeho fyziologicky přijatelné soli podle nároku 10 pro výrobu léčiv pro ošetřování savců, včetně lidí.

13. Použití derivátu pyrazolinu obecného vzorce I nebo jeho fyziologicky přijatelné soli podle nároku 10 pro výrobu léčiv pro ošetřování poruch spojených se záněty savců, včetně lidí.

15 **14.** Použití derivátu pyrazolinu obecného vzorce I nebo jeho fyziologicky přijatelné soli podle nároku 12 pro výrobu léčiv pro ošetřování artritidy savců, včetně lidí.

20 **15.** Použití derivátu pyrazolinu obecného vzorce I nebo jeho fyziologicky přijatelné soli podle nároku 12 pro výrobu léčiv pro ošetřování bolesti savců, včetně lidí.

16. Použití derivátu pyrazolinu obecného vzorce I nebo jeho fyziologicky přijatelné soli podle nároku 12 pro výrobu léčiv pro ošetřování horečky savců, včetně lidí.

25

Konec dokumentu
