



(11) **122672 B1**

(51) Int.Cl.

C07D 231/12 (2006.01).
C07D 231/14 (2006.01).
C07D 231/18 (2006.01).
C07D 401/04 (2006.01).
C07D 405/04 (2006.01).
C07D 495/04 (2006.01).
A61K 31/415 (2006.01).
C07D 231/16 (2006.01).
C07D 231/54 (2006.01).
C07D 403/04 (2006.01).
C07D 409/04 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2003 00081**

(22) Data de depozit: **14.11.1994**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.11.2009** BOPI nr. 11/2009

(30) Prioritate:

30.11.1993 US 08/160,594;
06.04.1994 US 08/223,629

(62) Divizată din cererea:

Nr. **96-01100**

(73) Titular:

• **G.D. SEARLE & CO.,**
P.O. BOX 5110, 60680-5110, CHICAGO,
ILLINOIS US

(72) Inventatori:

• **TALLEY JOHN J.,**
8772 PINE AVENUE, MO 63144,
BRENTWOOD, MISSOURI US;
• **PENNING THOMAS D.,**
374 LARCH ELMHURST, 60126, ILLINOIS
US;
• **COLLINS PAUL W.,**
1557 HAWTHORNE PLACE, 60015,
DEERFIELD, ILLINOIS US;
• **ROGIER DONALD J.,**
JR., 1828 WESTMEADE DRIVE, 63017,
CHESTERFIELD, MISSOURI US;
• **MALECHA JAMES W.,**
1121 TRACY LANE, 60048, LIBERTYVILLE,
ILLINOIS US;
• **MIYASHIRO JULIE M.,**
1260 WEST COLUMBIA, APARTMENT 1E,
60026, CHICAGO, ILLINOIS US;

• **BERTENSHAW STEPHEN R.,**
8758 PINE AVENUE, 63144, BRENTWOOD,
MISSOURI US;

• **KHANNA ISH K.,**
149 BRANDYWINE COURT, 60061,
VERNON HILLS, ILLINOIS US;

• **GRANETS MATTHEW J.,**
1510 VOLTAIRE DRIVE, 63146,
ST. LOUIS, MISSOURI US;

• **ROGERS ROLAND S.,**
7431 ARLINGTON DRIVE, 63117,
RICHMOND, HEIGHTS, MISSOURI US;

• **CARTER JEFFERY S.,**
15321 GRANTLEY DRIVE, 63017,
CHESTERFIELD, MISSOURI US;

• **DOCTER STEPHEN H.,**
320 MARCELLA ROAD, 60056, MT.
PROSPECT, ILLINOIS US;

• **YU STELLA S.,**
7801 MAPLE STREET, 60053, MORTON
GROVE, ILLINOIS US

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI, NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI

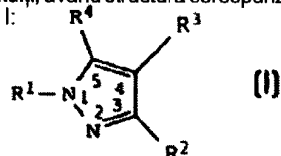
(56) Documente din stadiul tehnicii:

EP 0418845; 0554829

(54) DERIVAȚI DE PIRAZOL 1,3,4,5-TETRASUBSTITUIȚI ȘI COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ CE-I CONȚINE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați de pirazol 1,3,4,5-tetrasubstituiți, având structura corespunzătoare formulei generale I:



În care R₁ este ales dintre fenil, naftil, difenil și

heteroaril cu 5 sau 6 atomi, acesta fiind substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halogen, alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon; R₂ este ales dintre haloalchil cu 1 la 6 atomi de carbon; R₃ este hibrido; R₄ este aril substituit cu sulfamil; iar aril este reprezentat de fenil, naftil, tetrahidronaftil, indan, difenil; sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, precum și la o compoziție farmaceutică ce îi conține.

Revendicări: 3

Examinator: ing. MIHĂILESCU CĂTĂLINA



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 122672 B1

Invenția se referă la derivați de pirazol și la compoziția farmaceutică care îi conține, compuși folosiți în tratamentul inflamației și al tulburărilor inflamatorii, cum ar fi arterita.

Prostaglandinele joacă un rol important în procesul inflamației, iar inhibarea producerii de prostaglandine, în special, producerea de PGG_2 , PGH_2 și PGE_2 , a reprezentat punctul comun în descoperirea medicamentelor antiinflamatoare. Cu toate acestea, medicamentele antiinflamatoare nesteroidice comune (NSAID), care sunt active în reducerea durerii indusă de prostaglandine și a tumefierii asociate cu procesul de inflamație, sunt, de asemenea, active în stimularea altor procese de reglare a prostaglandinelor neasociate cu procesul inflamator. Astfel, utilizarea de doze mari de medicamente NSAIDs poate determina apariția unor efecte secundare severe, inclusiv ulcerele care amenință viața, fapt care limitează potențialul lor terapeutic.

O alternativă o constituie corticosteroizii, care au efecte secundare mult mai drastice, în special, când se aplică în terapia pe termen lung.

Medicamentele NSAID de mai sus au fost descoperite pentru a preveni producerea de prostaglandine prin inhibarea enzimelor umane în relația acid arahidonic/prostaglandină, inclusiv enzima ciclooxygenază (COX).

Recenta descoperire a unei enzime inductibile asociată procesului de inflamație (denumită "ciclooxygenaza II (COX II)" sau "sinteza II a prostaglandinei G/H") prevede o țintă viabilă a inhibării, care reduce mult mai eficient inflamația și care produce efecte secundare mult mai puține și mai puțin drastice.

Sunt cunoscuți, din brevetul **US 5134142**, pirazoli folosiți în tratamentul inflamației, și anume, 1,5-diaril pirazoli, în special 1-(4-fluorfenil)-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-trifluormeril, pirazol cu activitate antiinflamatoare.

În brevetul **US 3940418**, ca și în *J. Heterocyclic Chem.* 13, 545 din 1976, sunt descriși 4,5-hidridobenz[g]indazoli triciclici ca agenți antiinflamatori.

În brevetul **US 5134155** sunt prezentați pirazoli triciclici condensati, având un ciclu saturat ce leagă pirazolul de un radical fenil, cu activitate de inhibare a reductazei HMG-CoA.

În **EP 0477049** sunt descrise [4,5-dihidro-1-fenil-1H-benz[g]indazol-3-il]amidele cu activitate antipsihotică.

În **EP 0347773** sunt prezentate [4,5-dihidro-1-fenil-benz[g]indazol-3-il]propan-amidele ca imunostimulatoare.

În *J. Med. Chem.* 19, 229 din 1976 sunt descriși pirazoli triciclici fuzionați, folosiți ca antibiotice, având un ciclu saturat ce leagă pirazolul de un radical fenil.

Anumite pirazoli-benzensulfonamide substituie sunt descrise în literatura de specialitate ca intermediari de sinteză. În mod specific, 4-[5-(4-clorfenil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il] benzensulfonamida este preparată dintr-un compus pirazolic, ca intermediar pentru compuși cu activitate hipoglicemică, așa cum este descris în *J. Pharm. Sci.*, 76, 626 din 1987. 4-[5-[2-(4-bromfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metil-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamida este preparată dintr-un compus pirazolic și are acțiune hipoglicemică, așa cum este descris în *Pak. J. Sci. Res.*, 31, 762 din 1988.

În mod similar, a fost obținută 4-[4-brom-5-[2-(4-clorfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metil-1H-pirazol-1-il] benzensulfonamida, așa cum este descris în *Pak. J. Sci. Ind. Res.* 34, 9 din 1991.

Fitotoxicitatea derivaților de pirazol este descrisă în *Il Farmaco. Ed. Sci.* 40, 272 din 1985, în special pentru acidul 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-3,4-dicarboxilic.

Utilizarea esterilor stiril pirazol pentru fabricarea medicamentelor antidiabetice este descrisă în *Pharmazie*, 33, 649-651 din 1978 și în *Pharmazie*, 33, 184-185 din 1978, este descrisă utilizarea acizilor stiril pirazol carboxilici pentru medicamente antidiabetice.

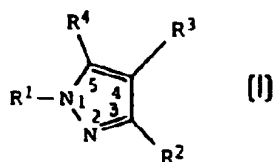
În *J. Pharm. Sci.* 72, 1004 din 1983, este prezentată utilizarea 4-(pirazol-1-il 3,4,5-trisubstituit)benzensulfonamidelor ca intermediari pentru agenții sulfonilureici antidiabetici, în special, acidul 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-fenil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxilic.

O serie de 4-(3-metil substituit-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamide sunt preparate ca intermediari pentru agenții antidiabetici și, mai exact, 4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il) benzensulfonamida, așa cum este descris în *Pharmazie*, 36, 754 din 1981. În plus, acidul 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenilpirazol-3-carboxilic este preparat din compusul 4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă descris în *J. Pharm. Sci.* 70, 602 din 1981.

Brevetul **EP 0418845** dezvăluie derivați de pirazol care pot fi substituiți la atomul de azot cu o grupare aril substituit cu halogen, în poziția 3 cu o grupare metil substituit cu halogen sau o grupare metoxi, iar în poziția 5 poate fi substituit cu o grupare alchilsulfonil, procedeul de obținere a acestora și compoziția farmaceutică care îi cuprinde. De asemenea, **EP 0554829** se referă la obținerea derivaților de pirazol, la procedeul de obținere a acestora, la compoziția farmaceutică care îi conține și la utilizarea acestora în tratarea afecțiunilor inflamatorii.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în furnizarea unor derivați cu selectivitate crescută față de ciclooxygenaza II, în scopul reducerii efectelor secundare provocate de administrarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.

Derivații de pirazol 1,3,4,5-tetrasubstituiți, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate, având structura corespunzătoare formulei generale I:



în care: R_1 este ales dintre fenil, naftil, difenil și heteroaril cu 5 sau 6 atomi, acesta fiind substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halogen, alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, hidroxil și haloalchil cu 1 la 6 atomi de carbon;

R_2 este haloalchil cu 1 la 6 atomi de carbon;

R_3 este hidrido;

R_4 este aril substituit cu sulfamil; iar

aril este reprezentat de fenil, naftil, tetrahidronaftil, indan, difenil;

sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic.

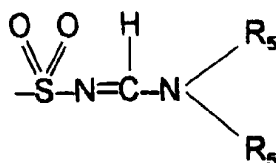
Compoziția farmaceutică, conform invenției, cuprinde, drept ingredient activ, unul din compușii reprezentați prin formula I, într-o cantitate eficientă terapeutic, asociat cu o substanță purtătoare sau un diluant acceptabil farmaceutic, folosită pentru tratarea afecțiunilor inflamatorii, a artritei, durerii și febrei.

Invenția prezintă ca avantaj faptul că derivații se folosesc ca agenți antiinflamatori, cu efecte secundare mai puțin nocive decât ale compușilor cunoscuți. Acești compuși inhibă selectiv ciclooxygenaza II față de ciclooxygenaza I. Sunt preferați compușii având valoarea IC_{50} a ciclooxygenazei II mai mică, de aproximativ 0,2 μM și având un grad de selectivitate a inhibării ciclooxygenazei II, în raport cu ciclooxygenaza I, de cel puțin 50 și, preferabil, de cel puțin 100. Cei mai preferați sunt compușii având IC_{50} ai ciclooxygenazei I mai mare de aproximativ 1 μM , iar optimi sunt compușii având IC_{50} ai ciclooxygenazei I mai mare de 10 μM . Această selectivitate indică o abilitate de reducere a incidenței efectelor secundare induse de NSAID.

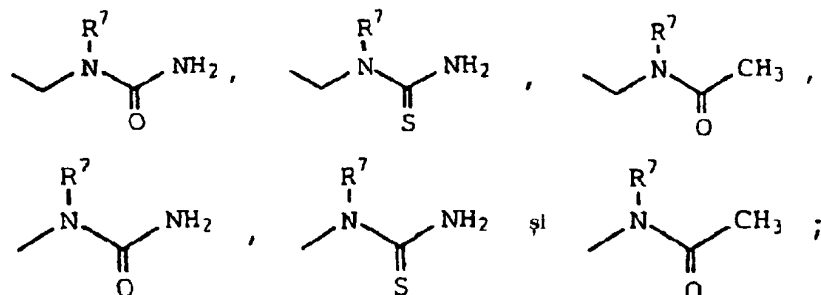
Compușii cu formula I se folosesc în tratamentul inflamației, precum și al altor perturbări inflamatorii, cum ar fi ca analgezice în tratamentul durerii și al durerilor de cap sau ca antipiretice în tratamentul febrei. De exemplu, compușii cu formula I se folosesc în tratamentul artritei, cuprinzând, dar fără a se limita la aceasta, artrita reumatoidă, spondiloartropatia, artrita gutoasă, osteoartrita, lupusul eritematos sistemic și artrita juvenilă. Totodată,

compușii cu formula I sunt utilizați în tratamentul astmului, al bronșitei, durerilor menstruale, tendinitei, bursitei și al altor afecțiuni ale pielii, cum ar fi eczeme, psoriazis, arsuri și dermatite. Se mai folosesc pentru tratamentul afecțiunilor gastrointestinale, cum ar fi boala intestinală inflamatorie, boala lui Crohn, gastrita, sindromul colonului iritabil și colita ulcerasă, ca și pentru prevenirea cancerului colorectal. Compușii cu formula I sunt folosiți în tratamentul inflamației, în diferite boli, boli vasculare, migrene, periartrite nodoase, tiroidite, anemia aplastică, boala lui Hodgkin, sclerodermia, febra reumatică, diabetul de tipul I, miastenia gravă, sindromul nefrotic, sindromul lui Behcet, polimiozita, gingivita, hipersensibilitatea, conjunctivita, tumefieri produse prin rănire, ischemie miocardică și altele.

Compușii conform invenției fac parte din clasa generală de derivați de pirazol 1, 3, 4, 5-tetrasubstituiți, cu formula I, în care R₁ este fenil substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halogen, alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, sulfamil și



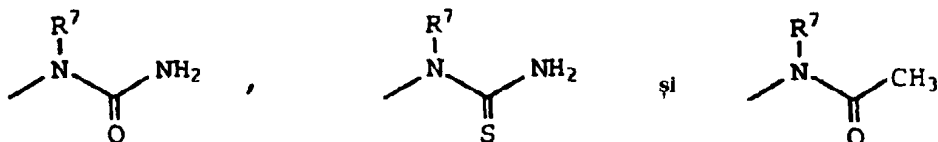
R₂ este ales dintre hidrido, alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, haloalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, cian, carboxil, alcoxicarbonil cu 1 la 6 atomi de carbon, carboxialchil cu 1 la 6 atomi de carbon, cianalchil cu 1 la 10 atomi de carbon, alcoxicarbonilcian cu 1 la 6 atomi de carbon-alchenil cu 2 la 6 atomi de carbon, haloaralchil cu 1 la 6 atomi de carbon, carboxi-haloalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, alcoxicarbonil cu 1 la 6 atomi de carbon-haloalchil cu 1 la 10 atomi de carbon, aminocarbonil-haloalchil cu 1 la 10 atomi de carbon-alchilamino-carbonil cu 1 la 10 atomi de carbon-haloalchil cu 1 la 10 atomi de carbon, N-alchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon, N,N-dialchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon, N-arilamino, N-aralchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon, N-alchil cu 1 la 6 atomi de carbon-N-aril-alchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon, N-alchil cu 1 la 6 atomi de carbon-N-arilamino, aminoalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, N-alchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon-alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, N,N-dialchilaminoalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, N-arilaminoalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, N-aril cu 1 la 6 atomi de carbon-alchilaminoalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, N-alchil cu 1 la 6 atomi de carbon-N-aril-alchilaminoalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, N-alchil cu 1 la 6 atomi de carbon-N-arilamino-alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, ariloxi, aralcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, alchiltio cu 1 la 6 atomi de carbon, ariltio, aralchiltio cu 1 la 6 atomi de carbon, aminocarbonil, aminocarbonilalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, N-alchilaminocarbonil cu 1 la 6 atomi de carbon, N-arilaminocarbonil, N,N-dialchilaminocarbonil cu 1 la 6 atomi de carbon, N-alchil cu 1 la 6 atomi de carbon-N-arilaminocarbonil, cicloalchilaminocarbonil cu 3 la 7 atomi de carbon, carboxialchil cu 1 la 6 atomi de carbon-aminocarbonil, aralcoxicarbonil cu 1 la 6 atomi de carbon-alchilaminocarbonil cu 1 la 6 atomi de carbon, hidroxialchil cu 1 la 6 atomi de carbon,



RO 122672 B1

R_3 este ales dintre hidrido, alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, halo, cian, hidroxi alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, alchiltio cu 1 la 6 atomi de carbon, N-alchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon, N,N-dialchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon, alchilsulfonil cu 1 la 6 atomi de carbon și cicloalchil cu 3 la 7 atomi de carbon;

R_4 este ales dintre aril-alchenil cu 2 la 6 atomi de carbon, aril, cicloalchil cu 3 la 7 atomi de carbon, cicloalchenil cu 3 la 7 atomi de carbon și heterociclii cu 5 la 10 atomi; R_4 fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halo, alchiltio cu 1 la 6 atomi de carbon, alchilsulfonil cu 1 la 6 atomi de carbon, alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, alchenil cu 2 la 6 atomi de carbon, alchilsulfonil cu 1 la 6 atomi de carbon, cian, carboxil, alcoxi-carbonil cu 1 la 6 atomi de carbon, aminocarbonil, haloalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, hidroxil, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, hidroxi alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, haloalcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, sulfamil, alchilaminocarbonil cu 1 la 6 atomi de carbon, amino, N-alchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon, N,N-dialchilamino cu 1 la 6 atomi de carbon, un heterociclu cu 5 sau 6 atomi, cicloalchil cu 3 la 7 atomi de carbon-alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, nitro, trifluoracetamino,



R_5 este alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, și

R_7 este ales dintre hidrido, alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, aril și aril-alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, în care aril este reprezentat de fenil, naftil, tetrahidronaftil, indan, difenil; cu condiția ca

R_2 și R_3 să nu fie amândoi hidrido;

R_2 să fie diferit de carboxil sau metil, când R_3 este hidrido și când R_4 este fenil;

R_4 este diferit de triazolil sau 7-dietilaminocumarin, când R_2 este metil;

R_4 este diferit de aralchenil, când R_2 este carboxil, aminocarbonil sau etoxycarbonil;

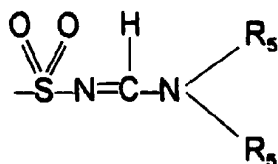
R_4 este diferit de fenil, când R_2 este metil și R_3 este brom;

R_4 este diferit de 4-clorfenil, când R_2 este metil și R_3 este brom;

R_4 este diferit de tienil nesubstituit, când R_2 este trifluormetil;

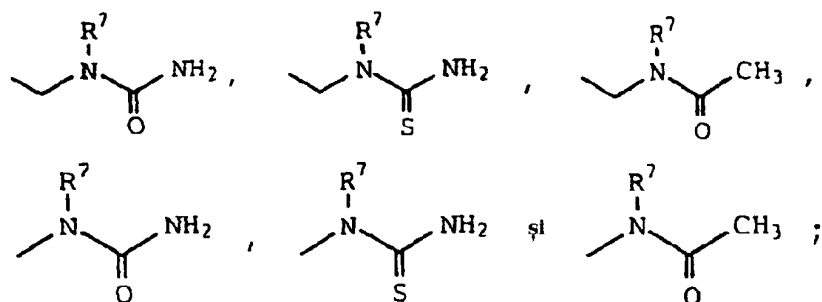
R_4 este aril substituit cu sulfamil, când R_1 este fenil nesubstituit cu sulfamil, sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic.

O altă clasă preferată este formată din compuși cu formula I, în care R_1 este ales dintre aril cum ar fi fenil, naftil și difenil, precum și heteroaril cu 5 sau 6 atomi, iar R_1 este substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre sulfamil, halo, alchil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, haloalchil inferior și



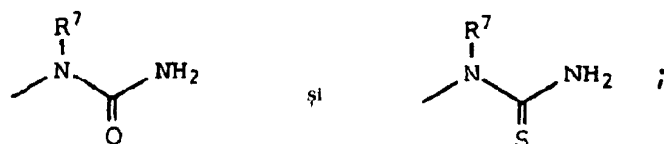
când: R_2 este ales dintre hidrido, halo, alchil inferior, haloalchil inferior, ciano, nitro, formil, carboxil, alcoxycarbonil inferior, carboxialchil inferior, alcoxycarbonilalchil inferior, amidino, cianamidino, cianalchil inferior, alcoxycarbonilcianalchenil inferior, aminocarbonil, alcoxi inferior, ariloxi inferior, aralcoxi inferior, aminocarbonilalchil inferior, N-alchilaminocarbonil inferior, N-arilaminocarbonil, N,N-dialchilaminocarbonil inferior, N-alchil-N-arilaminocarbonil

inferior, cicloalchilamino carbonil inferior, heterocicilaminocarbonil inferior, carboxialchilaminocarbonil inferior, aralcoxicarbonil alchilaminocarbonil inferior, haloaralchil inferior, carboxihaloalchil inferior, alcoxicarbonilhaloalchil inferior, aminocarbonilhaloalchil inferior, alchilaminocarbonilhaloalchil inferior, alchilcarbonil inferior, alchilcarbonilalchil inferior, alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, N-arilamino, N-aralchilamino inferior, N-alchil-N-aralchilamino inferior, N-alchil-N-arilamino inferior, aminoalchil inferior, N-alchilaminooalchil inferior, N,N-dialchilaminooalchil inferior, N-arilaminooalchil inferior, N-aralchilaminooalchil inferior, N-alchil-N-aralchilaminooalchil inferior, N-alchil N-arilaminooalchil inferior, ariltio, aralchiltio inferior, hidroxialchil inferior, alchiltio inferior, alchilsulfinil inferior, alchilsulfonyl inferior, N-alchilaminosulfonyl inferior, N-arilaminosulfonyl inferior, arilsulfonyl, N,N-dialchilaminosulfonyl inferior, N-alchil-N-arilaminosulfonyl inferior, heterocicil,

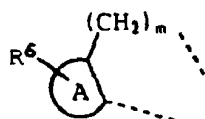


în care R_3 este ales dintre hidrido, alchil inferior, halo, haloalchil inferior, ciano, nitro, formil, carboxil, alcoxicarbonil inferior, carboxialchil inferior, alcoxicarbonilalchil inferior, amidino, cianamidino, aminocarbonil, alcoxi inferior, N-alchilamino inferior, N, N-dialchilamino inferior, aminocarbonilalchil inferior, N-alchilaminocarbonil inferior, N-arilaminocarbonil inferior, N,N-dialchilaminocarbonil inferior, N-alchil-N-arilaminocarbonil inferior, alchilcarbonil inferior, alchilcarbonilalchil inferior, hidroxialchil inferior, alchiltio inferior, alchilsulfinil inferior, alchilsulfonyl inferior, N-alchilaminosulfonyl inferior, N-arilaminosulfonyl, arilsulfonyl, N,N-dialchilaminosulfonyl inferior, N-alchil-N-arilaminosulfonyl inferior, cicloalchil inferior, heterocicil, heterocicilalchil inferior și aralchil inferior;

radicalul R_4 este ales dintre aralchenil inferior, aril, cicloalchil inferior, cicloalchenil inferior și heterocicil cu 5 până la 10 atomi; R_4 fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halo, alchiltio inferior, alchilsulfinil inferior, alchil inferior, alchenil inferior, alchilsulfonyl inferior, ciano, carboxil, alcoxicarbonil inferior, aminocarbonil, N-alchilaminocarbonil inferior, N-arilaminocarbonil, N,N-dialchilaminocarbonil inferior, N-alchil-N-arilaminocarbonil inferior, haloalchil inferior, hidroxil, alcoxi inferior, hidroxialchil inferior, haloalcoxi inferior, sulfamil, N-alchilaminosulfonyl inferior, amino, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, heterocicil cu 5 sau 6 atomi, cicloalchilalchil inferior, nitro, acilamino,



sau în care radicalii R_3 și R_4 formează împreună



în care: m este de la 1 la 3 inclusiv;

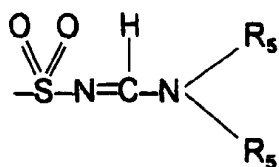
A este ales dintre fenil și heteroaril cu 5 sau 6 atomi,

R_5 este alchil inferior,

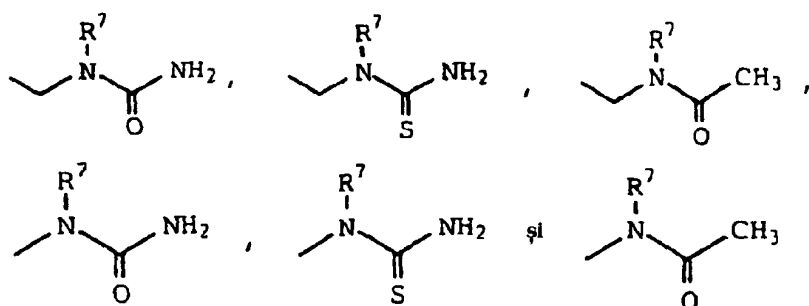
R_6 este ales dintre halo, alchiltio inferior, alchilsulfonil inferior, alchilsulfonil inferior, ciano, carboxil, alcocarbonil inferior, aminocarbonil, N-alchilaminocarbonil inferior, N-arilaminocarbonil, alchil inferior, alchenil inferior, N,N-dialchilaminocarbonil inferior, N-alchil-N-arilaminocarbonil inferior, haloalchil inferior, hidrido, hidroxil, alcoxi inferior, hidroxi alchil inferior, haloalcoxi inferior, sulfamil, N-alchilaminosulfonil inferior, amino, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, heterocicil cu 5 sau 6 atomi, cicloalchilalchil inferior, nitro și acilamino,

R_7 este ales dintre hidrido, alchil inferior, aril și aralchil inferior, sau o sare a acestor compuși, acceptabilă farmaceutic.

O clasă mai preferată constă din compuși cu formula I, în care R_1 este fenil, substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre sulfamil, halo, alchil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, haloalchil inferior și



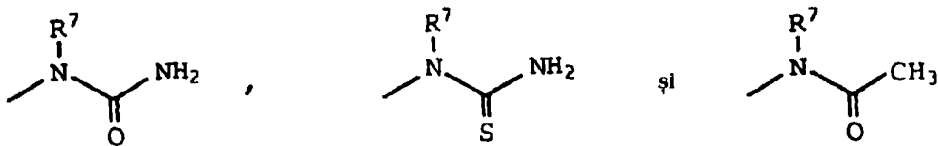
când: R_2 este ales dintre hidrido, alchil inferior, haloalchil inferior, cian, carboxil, alcocarbonil inferior, carboxialchil inferior, cianalchil inferior, alcocarbonilcianalchenil inferior, haloaralchil inferior, carboxihaloalchil inferior, alcocarbonilhaloalchil inferior, aminocarbonilhaloalchil inferior, alchil aminocarbonilhaloalchil inferior, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, N-arilamino, N-aralchilamino inferior, N-alchil-N-aralchilamino inferior, N-arilamino-N-alchil inferior, aminoalchil inferior, N-alchilaminoalchil inferior, N,N-dialchilaminoalchil inferior, N-arilaminoalchil inferior, N-aralchilaminoalchil inferior, N-alchil-N-aralchilaminoalchil inferior, N-alchil-N-arilaminoalchil inferior, ariloxi, aralcoxi inferior, alcoxi inferior, alchiltio inferior, ariltio, aralchiltio inferior, aminocarbonil, aminocarbonilalchil inferior, N-alchilaminocarbonil inferior, N-arilaminocarbonil, N,N-dialchilaminocarbonil inferior, N-alchil-N-arilaminocarbonil inferior, cicloalchilaminocarbonil inferior, carboxialchilaminocarbonil inferior, aralcoxycarbonilalchilaminocarbonil inferior, hidroxi alchil inferior,



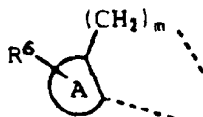
în care:

R_3 este ales dintre hidrido, alchil inferior, halo, cian, hidroxi alchil inferior, alchiltio inferior, alchilsulfonil inferior, alchilsulfonil inferior, alcoxi inferior, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, N-alchilaminosulfonil inferior, N-arilaminosulfonil, arilsulfonil, N,N-dialchilaminosulfonil inferior, N-alchil-N-arilaminosulfonil inferior și cicloalchil inferior;

radicalul R_4 este ales dintre aralchenil inferior, aril, cicloalchil inferior, cicloalchenil inferior și heterocicil cu 5 până la 10 atomi; R_4 fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halo, alchiltio inferior, alchilsulfonil inferior, alchil inferior, alchenil inferior, alchilsulfonil inferior, ciano, carboxil, alcocarbonil inferior, aminocarbonil, haloalchil inferior, hidroxil, alcoxi inferior, hidroxi alchil inferior, haloalcoxi inferior, sulfamil, alchilaminosulfonil inferior, amino, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, heterocicil cu 5 sau 6 atomi, cicloalchilalchil inferior, nitro,



sau în care radicalii R_3 și R_4 formează împreună



în care: m este 2;

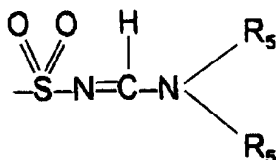
A este ales dintre fenil și heteroaril cu 5 sau 6 atomi,

R_5 este alchil inferior,

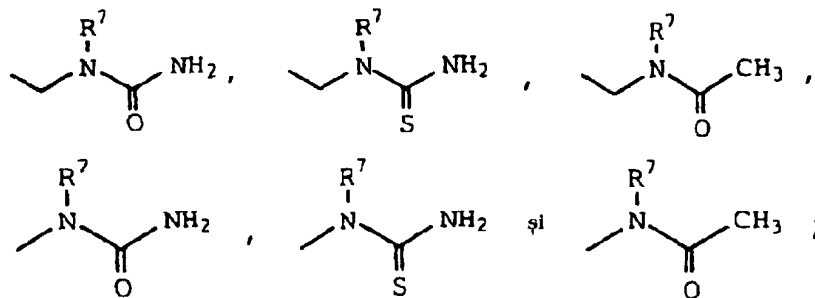
R_6 este ales dintre halo, alchiltio inferior, alchilsulfonil inferior, alchil inferior, alchenil inferior, alchilsulfonil inferior, ciano, carboxil, alcoxycarbonil inferior, aminocarbonil, haloalchil inferior, hidroxil, alcoxi inferior, hidroxialchil inferior, haloalcoxi inferior, sulfamil, amino, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, cicloalchilalchil inferior și nitro,

R_7 este ales dintre hidrido, alchil inferior, aril și aralchil inferior, sau o sare a acestor compuși, acceptabilă farmaceutic.

O clasă preferată constă din acei compuși cu formula I, în care R_1 este fenil substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre sulfamil, halo, alchil inferior, alcoxi inferior și

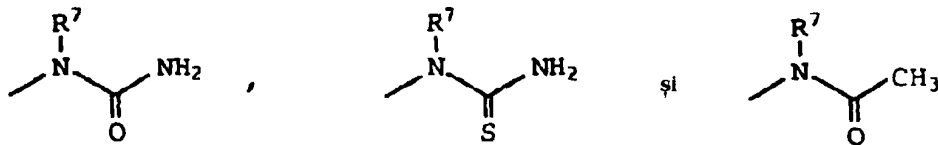


în care: R_2 este ales dintre hidrido, alchil inferior, haloalchil inferior, ciano, carboxil, alcoxycarbonil inferior, carboxialchil inferior, cianalchil inferior, alcoxycarbonilhaloalchil inferior, haloaralchil inferior, carboxialhaloalchil inferior, alcoxycarbonilhaloalchil inferior, aminocarbonilhaloalchil inferior, alchilaminocarbonilhaloalchil inferior, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, N-arilamino, N-aralchilamino inferior, N-alchil-N-aralchilamino inferior, N-alchil-N-arilamino inferior, aminoalchil inferior, N-alchilaminocalchil inferior, N,N-dialchilaminocalchil inferior, N-arilaminocalchil inferior, N-aralchilaminocalchil inferior, N-alchil-N-aralchilaminocalchil inferior, N-alchil-N-arilaminocalchil inferior, alcoxi inferior, ariloxi, aralcoxi inferior, alchiltio inferior, ariltio, aralchiltio inferior, aminocarbonil, aminocarbonilalchil inferior, N-alchilaminocarbonil inferior, N-arilaminocarbonil, N,N-dialchilaminocarbonil inferior, N-alchil-N-arilaminocarbonil inferior, cicloalchilaminocarbonil inferior, carboxialchilaminocarbonil inferior, heterocicloaminocarbonil inferior, aralcoxycarbonilalchilaminocarbonil inferior, hidroxialchil inferior,

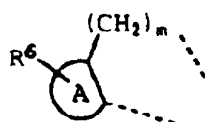


în care: R_3 este ales dintre hidrido, alchil inferior, halo, ciano, hidroxialchil inferior, alcoxi inferior, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, alchiltio inferior, alchilsulfonil inferior și cicloalchil inferior;

În care: radicalul R_4 este ales dintre aralchenil inferior, aril, cicloalchil inferior, cicloalchenil inferior și heterocicil cu 5 până la 10 atomi; R_4 fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halo, alchiltio inferior, alchilsulfinil inferior, alchil inferior, alchenil inferior, alchilsulfonyl inferior, cian, carboxil, alcoxicarbonil inferior, aminocarbonil, haloalchil inferior, hidroxil, alcoxi inferior, hidroxialchil inferior, haloalcoxi inferior, sulfamil, amino, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, heterocicil cu 5 sau 6 atomi, cicloalchilalchil inferior, nitro,



sau în care radicalii R_3 și R_4 formează împreună



în care: m este 2;

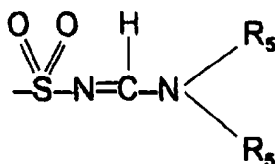
A este ales dintre fenil și heteroaril având 5 atomi,

R_5 este alchil inferior,

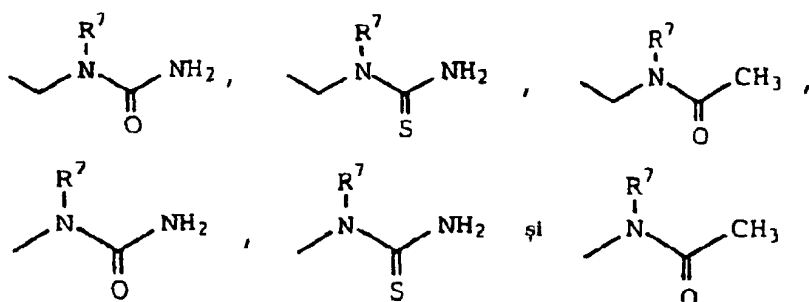
R_6 este unul sau mai mulți radicali aleși dintre halo, alchil inferior, alchilsulfonyl inferior, haloalchil inferior, alcoxi inferior, sulfamil, amino și nitro,

R_7 este ales dintre hidrido, alchil inferior, aril și aralchil inferior, sau o sare a acestor compuși acceptabilă farmaceutic.

În cadrul compușilor cu formula I, există o subclasă de compuși în care, R_1 este fenil substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halo, alchil inferior, sulfamil și



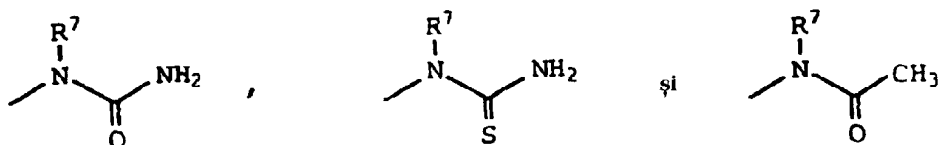
În care: R_2 este ales dintre hidrido, alchil inferior, haloalchil inferior, ciano, carboxil, alcoxicarbonil inferior, carboxialchil inferior, cianoalchil inferior, alcoxicarbonilcianoalchenil inferior, haloaralchil inferior, carboxihaloalchil inferior, alcoxicarbonilhaloalchil inferior, aminocarbonilhaloalchil inferior, alchilaminocarbonilhaloalchil inferior, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, N-arilamino, N-aralchilamino inferior, N-alchil-N-aralchilamino inferior, N-alchil-N-arilamino inferior, aminoalchil inferior, N-alchilaminoalchil inferior, N,N-dialchilaminoalchil inferior, N-arilaminoalchil inferior, N-aralchilaminoalchil inferior, N-alchil-N-aralchilaminoalchil inferior, N-alchil-N-arilaminoalchil inferior, alcoxiariloxi inferior, aralcoxi inferior, alchiltio inferior, ariltio, aralchiltio inferior, aminocarbonil, aminocarbonilalchil inferior, N-alchilaminocarbonil inferior, N-arilaminocarbonil, N,N-dialchilaminocarbonil inferior, N-alchil-N-arilaminocarbonil inferior, cicloalchilaminocarbonil inferior, carboxialchilaminocarbonil inferior, aralcoxicarbonilalchilaminocarbonil inferior, hidroxialchil inferior,



RO 122672 B1

în care: R_3 este ales dintre hidrido, alchil inferior, halo, cian, hidroxi alchil inferior, alcoxi inferior, alchiltio inferior, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, alchilsulfonil inferior și cicloalchil inferior;

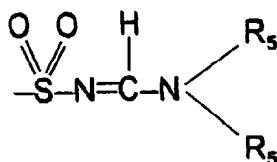
în care: radicalul R_4 este ales dintre aralchenil inferior, aril, cicloalchil inferior, cicloalchenil inferior și heterocicil cu 5 până la 10 atomi; R_4 fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halo, alchiltio inferior, alchilsulfonil inferior, alchil inferior, alchenil inferior, alchilsulfonil inferior, cian, carboxil, alcoxycarbonil inferior, aminocarbonil, haloalchil inferior, hidroxi, alcoxi inferior, hidroxi alchil inferior, haloalcoxi inferior, sulfamil, alchilaminocarbonil inferior, amino, N-alchilamino inferior, N,N-dialchilamino inferior, heterocicil cu 5 sau 6 atomi, cicloalchil inferior, nitro,



în care: R_5 este alchil inferior, iar

R_7 este ales dintre hidrido, alchil inferior, aril și aralchil inferior, sau o sare a acestor compuși, acceptabilă farmaceutic.

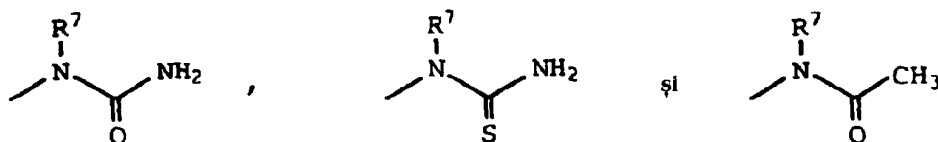
O altă clasă preferată constă din compuși cu formula I, în care R_1 este fenil substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre fluor, clor, metil, sulfamil și



în care: R_2 este ales dintre hidrido, metil, etil, i-propil, *t*-butil, i-butil, hexil, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clormetil, diclormetil, triclormetil, pentafluoretil, heptafluorpropil, difluorclormetil, diclorfluormetil, difluoretil, difluorpropil, diclorpropil, dicloretil, diclorpropil, cian, carboxil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, i-propoxycarbonil, *t*-butoxycarbonil, propoxycarbonil, butoxycarbonil, i-butoxycarbonil, pentoxycarbonil, acetil, propionil, butiril, i-butilil, valeril, i-valeril, pivaloil, hexanoil, trifluoracetil, cianmetil, etoxycarbonilcianoetenil, 1,1-difluor-1-fenilmetil, 1,1-difluor-1-feniletil, difluoracetil, metoxycarbonildifluormetil, difluoracetamidil, N,N-dimetildifluoracetamidil, N-fenildifluoracetamidil, N-etilamino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino, N-fenilamino, N-benzilamino, N-feniletilamino, N-metil-N-benzilamino, N-etil-N-fenilamino, N-metil-N-fenilamino, aminometil, N-metilaminometil, N,N-dimetilaminometil, N-fenilaminometil, N-benzilaminometil, N-metil-N-benzilaminometil, N-metil-N-fenilaminometil, metoxi, etoxi, fenoxi, benziloxi, metiltio, feniltio, benziltio, N-metiluree, N-metiltioureă, N-metilacetamidil, uree, ureometil, tioureă, tioureometil, acetamidil, N-feniltioureometil, N-benziltioureometil, N-metiltioureometil, N-fenilureometil, N-benzilureometil, N-metiltioureometil, N-fenilacetamidilmetil, N-benzilacetamidilmetil, N-metilacetamidilmetil, aminocarbonil, aminocarbonilmetil, N-metilaminocarbonil, N-etilaminocarbonil, N-i-pzopilaminocarbonil, N-propilaminocarbonil, N-butilaminocarbonil, N-i-butilaminocarbonil, N-*t*-butilaminocarbonil, N-pentilaminocarbonil, N-fenilaminocarbonil, N,N-dimetilaminocarbonil, N-metil-N-etilaminocarbonil, N-(3-fluorfenil)aminocarbonil, N-(4-metilfenil)aminocarbonil, N-(3-clorfenil)aminocarbonil, N-metil-N-(3-clorfenil)aminocarbonil, N-(4-metoxifenil)aminocarbonil, N-metil-N-fenilaminocarbonil, ciclopentilaminocarbonil, ciclohexilaminocarbonil, carboximetilaminocarbonil, benziloxycarbonilmetilaminocarbonil, hidroximetil, hidroxietil și hidroxipropil;

în care: R_3 este ales dintre hidrido, metil, etil, i-propil, *t*-butil, i-butil, hexil, fluor, clor, brom, cian, metoxi, metiltio, metilsulfonil, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, ciclopropil, ciclopentil, hidroxi-propil, hidroxi-metil și hidroxi-etil,

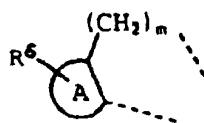
în care: radicalul R_4 este ales dintre feniletlenil, fenil, naftil, difenil, ciclohexil, ciclopentil, cicloheptil, 1-ciclohexenil, 2-ciclohexenil, 3-ciclohexenil, 4-ciclohexenil, 1-ciclopentenil, 4-ciclopentenil, benzofuril, 2,3-dihidrobenzofuril, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, benzotienil, indenil, indanil, indolil, dihidroindolil, cromanil, benzopiran, tiocromanil, benzotiopiran, benzodioxolil, benzodioxanil, piridil, tienil, tiazolil, oxazolil, furil și pirazinil; în care R_4 este opțional substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre fluor, clor, brom, metiltio, metilsulfonil, metil, etil, propil, i-propil, *t*-butil, i-butil, hexil, etilenil, propenil, metilsulfonil, cian, carboxil, metoxi-carbonil, etoxicarbonil, i-propoxicarbonil, *t*-butoxicarbonil, propoxicarbonil, butoxicarbonil, i-butoxicarbonil, pentoxicarbonil, aminocarbonil, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clormetil, diclormetil, triclormetil, pentafluoretil, heptafluorpropil, bromdifluormetil, difluorclormetil, diclorfluormetil, difluoretil, difluorpropil, dicloretil, diclorpropil, hidroxi, metoxi, metilendioxi, etoxi, propoxi, *n*-butoxi, sulfamil, metilaminosulfonil, hidroxi-propil, hidroxi-i-propil, hidroxi-metil, hidroxi-etil, trifluormetoxi, amino, N-metilamino, N-etilamino, N-etil-N-metilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, formilamino, metilcarbonilamino, trifluoracetamino, piperadinil, piperazinil, morfolino, ciclohexilmetil, ciclopropilmetil, ciclopentilmetil, nitro



în care: R_7 este ales dintre hidrido, metil, etil, fenil și benzil, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestui compus.

În cadrul compușilor cu formula I, există o a doua clasă de compuși de mare interes, în care R_1 este fenil substituit cu sulfamil, R_2 este ales dintre haloalchil inferior, cian, carboxil, alcoxicarbonil inferior, carboxialchil inferior, aminocarbonil, N-alchilaminocarbonil inferior, N-arilaminocarbonil, N,N-dialchilaminocarbonil inferior, N-alchil-N-arilaminocarbonil inferior, cicloalchilaminocarbonil inferior și hidroxi-alchil inferior;

R_3 și R_4 formează împreună



în care: m este 2;

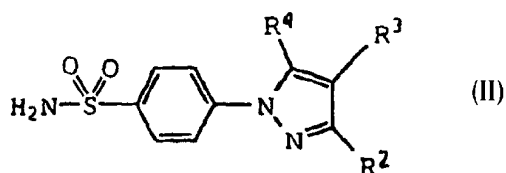
A este ales dintre fenil și heteroaril cu 5 atomi și în care R_6 reprezintă unul sau mai mulți radicali selectați dintre halo, alchil inferior, alchilsulfonil inferior, haloalchil inferior, alcoxi inferior, amino și nitro, în care: aril este reprezentat de fenil, naftil, tetrahidronaftil, indan, difenil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestor compuși.

O clasă de compuși de un interes special o constituie acei compuși cu formula I, în care: R_2 este ales dintre fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clormetil, diclormetil, triclormetil, pentafluoretil, heptafluorpropil, difluorclormetil, diclorfluormetil, difluoretil, difluorpropil, dicloretil, diclorpropil, cian, carboxil, metoxycarbonil, etoxicarbonil, i-propoxicarbonil, *t*-butoxicarbonil, propoxicarbonil, butoxicarbonil, i-butoxicarbonil, pentoxicarbonil, acetil, propionil, butiril, i-butilil, valeril, i-valeril, pivaloil, hexanoil, trifluoracetil, aminocarbonil, N-metilaminocarbonil, N-etilaminocarbonil, N-i-propilaminocarbonil, N-propilaminocarbonil, N-butil

aminocarbonil, N-i-butilaminocarbonil, N-*t*-butilaminocarbonil, N-pentilaminocarbonil, N-fenilaminocarbonil, N,N-dimetilaminocarbonil, N-metil-N-etilaminocarbonil, N-(3-fluorfenil)aminocarbonil, N-(4-metilfenil)aminocarbonil, N-(3-clorfenil)aminocarbonil, N-(4-metoxifenil)aminocarbonil, N-metil-N-fenilaminocarbonil, ciclohexilaminocarbonil, hidroxipropil, hidroximetil și hidroxietil;

în care: A este ales dintre fenil, furil și tienil și, în care, R_6 reprezintă unul sau mai mulți radicali selectați dintre fluor, clor, brom, metilsulfonil, metil, etil, i-propil, *t*-butil, i-butil, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clormetil, diclormetil, triclormetil, pentafluoretil, heptafluorpropil, difluorclormetil, diclorfluormetil, difluoretil, difluorpropil, dicloretil, diclorpropil, metoxi, metilendioxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, amino și nitro sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestor compuși.

În cadrul compușilor cu formula I, există o subclasă de compuși de mare interes, care au structura corespunzătoare formulei generale II:



în care: R_2 este ales dintre hidrido, alchil, haloalchil, alcoxycarbonil, cian, cianalchil, carboxil, aminocarbonil, alchilaminocarbonil, cicloalchilaminocarbonil, arilaminocarbonil, carboxialchilaminocarbonil, carboxialchil, aralcoxycarbonil-cu 1 la 6 atomi de carbon-alchilaminocarbonil, aminocarbonilalchil, alcoxycarbonilcianalchenil și hidroxialchil;

R_3 este ales dintre hidrido, alchil, cian, hidroxialchil, cicloalchil, alchilsulfonil și halogen; și

R_4 este selectat dintre aralchenil, aril, cicloalchil, cicloalchenil și heterocicil, R_4 fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halo, alchiltio, alchilsulfonil, cian, nitro, haloalchil, alchil, hidroxil, alchenil, hidroxialchil, carboxil, cicloalchil, alchilamino, dialchilamino, alcoxycarbonil, aminocarbonil, alcoxi, haloalcoxi, sulfamil, heterocicil și amino; cu condiția ca radicalii R_2 și R_3 să nu fie ambii hidrido; R_2 este diferit de carboxil sau metil, atunci când R_3 este hidrido și când R_4 este fenil; iar R_4 este diferit de triazolil sau 7-dietilaminocumarin atunci când R_2 este metil; R_4 este diferit de aralchenil, atunci când R_2 este carboxil, aminocarbonil sau etoxycarbonil; R_4 este diferit de fenil când R_2 este metil, iar R_3 este brom; R_4 este diferit de 4-clorfenil când R_2 este metil și R_3 este brom; R_4 este diferit de tienil nesubstituit atunci când R_2 este trifluormetil, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestor compuși.

O clasă de compuși cu formula I de interes special este aceea în care R_2 este ales dintre hidrido, alchil inferior, haloalchil inferior, alcoxycarbonil inferior, cian, cianalchil inferior, carboxil, aminocarbonil, alchilaminocarbonil inferior, cicloalchilaminocarbonil inferior, arilaminocarbonil, carboxialchilaminocarbonil inferior, aralcoxycarbonil-alchilaminocarbonil inferior, aminocarbonilalchil inferior, carboxialchil inferior, alcoxi-carbonilcianalchenil inferior și hidroxialchil inferior;

R_3 este ales dintre hidrido, alchil inferior, cian, hidroxialchil inferior, cicloalchil inferior, alchilsulfonil inferior și halogen;

R_4 este ales dintre aralchenil, aril, cicloalchil, cicloalchenil și heterocicil; R_4 fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halogen, alchiltio inferior, alchilsulfonil inferior, cian, nitro, haloalchil inferior, alchil inferior, hidroxil, alchenil inferior, hidroxialchil inferior, carboxil, cicloalchil inferior, alchilamino inferior, dialchilamino inferior, alcoxycarbonil inferior, aminocarbonil inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, sulfamil, heterocicil cu 5 sau 6 atomi și amino sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestor compuși.

RO 122672 B1

O familie de compuși de interes special în cadrul compușilor cu formula I constă din următorii compuși și sărurile lor farmaceutice:	1
4-[5-(4-(N-etilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	3
4-[5-(4-(N-etil-N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-fluor-4-(N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	5
4-[5-(3-clor-4-(N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-metil-4-(N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	7
4-[5-(4-(N,N-dimetilamino)-3-(fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-clor-4-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	9
4-[5-(4-(N,N-dimetilamino)-3-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-(N-etil-N-metilamino)-3-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	11
4-[5-(3-clor-4-(N-etil-N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-(N-etil-N-metilamino)-3-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	13
4-[5-(4-(N,N-dietilamino)-3-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-(3-clor-4-(N,N-dietilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	15
4-[5-(4-(N,N-dietilamino)-3-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-fluorfenil]-N-metilacetamidă;	17
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-clorfenil]-N-metilacetamidă;	
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenil]-N-metilacetamidă;	19
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-fluorfenil]-N-metiluree;	
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-clorfenil]-N-metiluree;	21
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenil]-N-metiluree;	
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-fluorfenil]-N-metiltiuree;	23
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-clorfenil]-N-metiltiuree;	
N-[4-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenil]-N-metiltiuree;	25
4-[5-(3-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-(N-etil-N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	27
4-[5-(4-clor-3-(N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-metil-3-(N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	29
N-[3-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)fenil]-N-metilacetamidă;	
N-[3-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-4-fluorfenil]-N-metilacetamidă;	31
N-[3-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-4-metilfenil]-N-metiluree;	
N-[3-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-4-fluorfenil]-N-metiltiuree;	33
4-[5-(2-(N-etil-N-metilamino)-4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
N-[2-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-4-metilfenil]-N-metiluree;	35
N-[2-(1-(4-(aminosulfonil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-4-fluorfenil]-N-metiltiuree;	
4-[5-(1H-indol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	37
4-[5-(7-fluor-1H-indol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(1-etil-1H-indol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	39
4-[5-(7-metil-1H-indol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(7-clor-1-metil-1H-indol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	41
4-[5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(7-fluor-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	43
4-(3-aminometil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă;	45
4-[3-(N-metilamino)metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[3-(N,N-dimetilamino)metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	47

RO 122672 B1

- 1 4-[5-fenil-3-(N-fenilamino)metil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[3-(N-benzilamino)metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 3 4-[3-(N-benzil-N-metilamino)metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[3-(N-metil-N-fenilamino)metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 5 N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]acetamidă;
- N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-metilacetamidă;
- 7 N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-fenilacetamidă;
- N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-benzilacetamidă;
- 9 N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]uree;
- N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-metiluree;
- 11 N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-feniluree;
- N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-benziluree;
- 13 N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-tiouree;
- N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-metiltiouree;
- 15 N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-feniltiouree;
- N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metil]-N-benziltiouree;
- 17 4-[4-metoxi-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[4-metiltio-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 19 4-[4-(N-metilamino)-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[4-(N,N-dimetilamino)-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 21 4-[3-metoxi-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[3-etoxi-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 23 4-[3-fenoxi-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[3-benziloxi-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;4-[3-metiltio-5-fenil-1H-pirazol-1-
- 25 il]benzensulfonamidă;
- 4-[3-benziltio-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 27 4-[3-(N-metilamino)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[3-(N,N-dimetilamino)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 29 4-[3-(N-benzil-N-metilamino)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]acetamidă;
- 31 N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-N-metilacetamidă;
- N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-N-benzilacetamidă;
- 33 N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]uree;
- N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-N-metiluree;
- 35 N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-N-benziluree;
- N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]tiouree;
- 37 N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-N-metiltiouree;
- N-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-N-benziltiouree;
- 39 4-[5-fenil-3-(1,1-difluor-1-fenilmetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-fenil-3-(1,1-difluor-2-feniletil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 41 acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-difluoracetic;
- 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-difluoracetat de metil;
- 43 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-difluoracetamidă;
- N,N-dimetil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-difluoracetamidă;
- 45 N-fenil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-difluoracetamidă;
- acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-acetic;
- 47 acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-clor-5-fenil-1H-pirazol-3-difluoracetic;

RO 122672 B1

acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-brom-5-fenil-1H-pirazol-3-difluoracetic;	1
acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-clor-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-acetic;	
acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-brom-5-fenil-1H-pirazol-3-acetic;	3
acid (R)-2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il] propanoic;	
acid (S)-2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il] propanoic;	5
acid (R)-2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-clor-5-fenil-1H-pirazol-3-il] propanoic;	
acid (S)-2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-clor-5-fenil-1H-pirazol-3-il] propanoic;	7
acid (R)-2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-brom-5-fenil-1H-pirazol-3-il] propanoic;	
acid (S)-2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-brom-5-fenil-1H-pirazol-3-il] propanoic;	9
acid 2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-metilpropanoic;	
acid 2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-clor-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-metilpropanoic;	11
acid 2-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-brom-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-metilpropanoic;	
2-fluor-4-[5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	13
3-fluor-4-[5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
2-metil-4-[5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	15
3-metil-4-[5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de etil;	17
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de etil;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de i-propil;	19
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-aminofenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	
acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilic;	21
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de t-butil;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de propil;	23
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de butil;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de i-butil;	25
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de pentil;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	27
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	29
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-bromfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	31
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	33
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil;	
N-(4-metilfenil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	35
N-(3-clorfenil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	
N-(3-fluorfenil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	37
N-(3-fluorfenil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	
N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carbonil] glicinat de fenilmetil;	39
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-bromfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	41
N-fenil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	
N-(4-metoxifenil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	43
N-(4-metilfenil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	
N,N-dimetil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	45
N-metil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	
N-metil-N-etil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;	47

RO 122672 B1

- 1 N-fenil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
N-metil-N-fenil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 3 N-etil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
N-i-propil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 5 N-propil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
N-butil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 7 N-i-butil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
N-t-butil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 9 N-pentil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
N-ciclohexil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 11 N-ciclopentil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
4-[5-(4-clorfenil)-3-(pirolidincarboxamid)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 13 4-[5-(4-clorfenil)-3-(piperidincarboxamid)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
N-(3-clorfenil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 15 N-(2-piridil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
N-metil-N-(3-clorfenil)-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 17 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 19 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamidă;
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(3-clor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 21 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-metiltiofenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 23 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
N-metil-1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 25 N-[[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carbonil]glicină;
1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(3-brom-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
- 27 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă;
4-[5-(4-bromfenil)-3-cian-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;4-[3-cian-5-(4-fluorfenil)-1H-
- 29 pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-clorfenil)-3-cian-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 31 4-[3-cian-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[3-cian-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 33 4-[3-cian-5-(4-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(5-clor-4-metoxifenil)-3-cian-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 35 4-[5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-3-cian-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(5-brom-4-metoxifenil)-3-cian-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 37 4-[3-cian-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-nitrofenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 39 4-[4-clor-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[4-clor-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 41 4-[4-brom-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[4-clor-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 43 4-[4-clor-5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[4-brom-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 45 4-[4-clor-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[4-clor-5-(3-clor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 47 4-[4-clor-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;

RO 122672 B1

4-[4-brom-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	1
4-[4-cian-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-clor-5-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	3
4-[4-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-fluor-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	5
4-[5-(4-clorfenil)-4-metilsulfonil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-clor-5-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	7
4-[4-etil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-metil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	9
4-[5-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-clorfenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	11
4-[5-(4-clorfenil)-4-etil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-etil-5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	13
4-[4-etil-5-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-etil-5-(4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	15
4-[4-ciclopropil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-etil-5-(3-fluor-4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	17
4-[4-hidroximetil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il] benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-fluorfenil)-4-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	19
4-[4-metil-5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-fluor-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	21
4-[4-brom-5-(4-clorfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-clor-5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	23
4-[4-clor-3-(difluormetil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-brom-3-(difluormetil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	25
4-[4-clor-3-(difluormetil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-clor-3-cian-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	27
4-[4-clor-5-(4-clorfenil)-3-cian-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-clor-3-cian-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	29
4-[4-brom-3-cian-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;4-[4-brom-3-cian-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	31
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-brom-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de etil;	
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-fenil-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil;	33
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil;	
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de etil;	35
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil;	
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-brom-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil;	37
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(3-clor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil;	
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil;	39
[1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-brom-4-metoxifenil)-4-clor-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil;	
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-fenil-1H-pirazol-3-il]carboxamidă;	41
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxamidă;	
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxamidă;	43
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-brom-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxamidă;	
[1-(4-aminosulfonilfenil)-4-brom-5-fenil-1H-pirazol-3-il]carboxamidă;	45
acid [1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilic;	
acid [1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-fenil-1H-pirazol-3-il]carboxilic;	47

RO 122672 B1

- 1 acid [1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilic;
4-[4-clor-3-i-propil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 3 4-[4-clor-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[4-clor-3-hidroximetil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 5 4-[4-clor-5-(4-clorfenil)-3-hidroximetil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
acid [1-(4-aminosulfonilfenil)-4-clor-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]propanoic;
- 7 4-[5-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 9 4-[5-(4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-cianofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 11 4-[5-(2,4-difluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2,6-difluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 13 4-[5-(4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3,4-diclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 15 4-[5-(4-bromfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2,4-diclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 17 4-[5-(3-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 19 4-[5-(4-trifluormetilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-trifluormetoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 21 4-[5-(4-nitrofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 23 4-[5-(2-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-aminofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 25 4-[5-(2-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-fluor-2-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 27 4-[5-(3-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-etoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 29 4-[5-(3,5-dimetilfenil-4-metoxi)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 31 4-[5-(3-fluor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă; 4-[5-(4-clor-3-
- 33 metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-etilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 35 4-[5-(2,4-dimetilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 37 4-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3-brom-4-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 39 4-[5-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3-clor-4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 41 4-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3-clor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 43 4-[5-(3-clor-4-metoxi-5-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3-etil-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 45 4-[5-(4-fluor-2-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-hidroximetilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 47 4-[5-(4-metoxi-3-(3-propenil)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;

RO 122672 B1

4-[5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	1
4-[5-(2,4-dimetoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-clor-4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	3
4-[5-(4-metoxi-3-propilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	5
4-[5-(3-fluor-4-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-ciclopropilmetil)-4-metoxifenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	7
acid 4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzoic;	
4-[5-(3-metil-4-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	9
4-[5-(3-clor-4-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	11
4-[5-(4-metil-3-nitrofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-(N-metilamino)fenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	13
4-[5-(3-amino-4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzoat de metil;	15
4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzamidă;	
4-[5-(3,5-difluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	17
4-[5-(2, 4, 6-trifluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2,6-diclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	19
4-[5-(2,4,6-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	21
4-[5-(3,4-dimetilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(1,3- benzodioxol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	23
4-[5-(2-fluor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2-clor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	25
4-[5-(4-clor-2-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	27
4-[5-(3-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2-metilsulfinilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	29
4-[5-(3-metilsulfinilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-metilsulfinilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	31
4-[5-(2-fluor-4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-fluor-3-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	33
4-[5-(2-clor-4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;4-[5-(4-clor-2-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	35
4-[5-(4-hidroxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3,4-dihidroxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	37
4-[5-(4-i-propilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
N-4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]fenil]acetamidă;	39
N-4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]fenil]formamidă;	
N-4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]fenil]trifluoracetamidă;	41
4-[5-[4-(N-metilaminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2,5-diclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	43
4-[5-(4-n-butoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	45
4-[5-(2,3-difluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2,5-difluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	47

RO 122672 B1

- 1 4-[5-(2,3,4-trifluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3,4,5-trifluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
3 4-[5-(2,4,5-trifluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2,5,6-trifluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
5 4-[5-(2,3,4,5-tetrafluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2,3,4,6-tetrafluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
7 4-[5-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(pentafluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
9 4-[5-(2,3,4-triclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3,4,5-triclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
11 4-[5-(2,4,5-triclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2,5,6-triclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
13 4-[5-(2,3,4,5-tetraclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2,3,4,6-tetraclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
15 4-[5-(2,3,5,6-tetraclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(2,3,4,5,6-pentaclorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
17 4-[5-(4-t-butilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-i-butilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
19 4-[5-(4-clorfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-trifluormetilfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
21 4-[5-(4-metiltiofenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-[4-(1-morfolino)fenil]-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
23 4-[5-(4-metilfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-fenil-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
25 4-[5-(4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3,4-dimetilfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
27 4-[5-(3-fluor-4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
acid 4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(difluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzoic;
29 4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(difluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzoat de metil;
4-[1-(4-aminosulfonilfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzamidă;
31 4-[5-(2-fluor-4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(4-cianofenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
33 4-[5-(3-clor-4-metilfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3-clor-4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
35 4-[5-(4-clor-3-metilfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;4-[5-(3,5-diclor-4-
37 metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
39 4-[5-(2-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(3-brom-4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
41 4-[5-(4-metilsulfonilfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(5-brom-2-tienil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
43 4-[5-(5-clor-2-tienil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(1-ciclohexenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
45 4-[5-(ciclohexil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
4-[5-(difenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
47 4-[5-(1,4-benzodioxan-6-il)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;

RO 122672 B1

4-[3-(difluormetil)-5-(4-metilciclohexil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	1
4-[5-(metil-1-ciclohexenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2-metil-1-ciclopentenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	3
4-[5-(2-benzofuranil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	5
4-[5-(2-pirazinil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-[4-(morfolinofenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	7
4-[5-(2,5-dimetil-3-furil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(5-metil-2-furil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	9
4-[5-(1-clor-1-metil-4-ciclohexil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3,4-dibrom-4-metilciclohexil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	11
4-[5-(2-metoxiciclohexil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2-tienil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	13
4-[5-(2,4-dimetil-3-tienil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2,5-diclor-3-tienil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	15
4-[5-(benzofuran-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(5-brom-2-tienil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	17
4-[5-(5-clor-2-tienil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(5-indanil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	19
4-[5-(5-metil-2-tienil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	21
4-[5-(1-ciclohexenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2-benzotienil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	23
4-[5-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-6-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	25
4-[5-(2-feniletlenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-metil-1,3-benzodioxol-6-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	27
4-[5-(4-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2-pirazinil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	29
4-[5-(difenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(1,2,3,4-tetrahidronaft-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	31
4-[5-(2-naftil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(2-tiazolil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	33
4-[5-(2-oxazol)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(ciclohexil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	35
4-[5-(ciclopentil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(cicloheptil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	37
4-[5-(1-ciclopentenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;4-[5-(2-benzofuril)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	39
4-[5-(2-piridil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-piridil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	41
4-[5-(6-metil-3-piridil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-piridil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	43
4-[5-(3-ciclohexenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-ciclohexenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	45
4-[5-(4-metilciclohex-4-en-1-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(5-clor-2-furil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	47

RO 122672 B1

- 1 4-[5-(5-brom-2-furil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(6-metoxi-2-naftil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 3 4-[5-(4-clorfenil)-3-(heptafluorpropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(clordifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 5 4-[5-(4-clorfenil)-3-(pentafluoretil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(3-clor-4-metoxifenil)-3-(clormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 7 4-[3-(clordifluormetil)-5-(3-fluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[(5-fenil)-3-(fluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 9 4-[3-(diclormetil)-5-(3-fluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamidă;
- 4-[3-(bromdifluormetil)-5-(3-fluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 11 4-[5-(4-clorfenil)-3-(fluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(diclormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 13 4-[5-(4-clorfenil)-3-(diclormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(diclorfluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 15 4-[5-(4-fluorfenil)-3-(triclormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(1,1-difluoretil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 17 4-[5-(4-clorfenil)-3-(1,1-difluorpropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(1,1-dicloretil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 19 4-[5-(4-clorfenil)-3-(1,1-diclorpropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 21 4-[5-(4-clorfenil)-3-(amidino)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 23 4-[5-(4-clorfenil)-3-(N-metil-aminosulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-fluorfenil)-3-(imidazolil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 25 4-[5-(4-fluorfenil)-3-(2-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(cianometil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 27 4-[5-(4-clorfenil)-3-(tetrazolil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 29 4-[5-(4-clorfenil)-3-(N-fenilaminosulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(N,N-dimetilaminosulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 31 4-[5-(4-clorfenil)-3-(N-metil-N-fenilaminosulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(N-etilaminosulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 33 4-[5-(4-clorfenil)-3-(N-i-propilaminosulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-(N-metil-N-etilaminosulfonil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 35 4-[5-(4-clorfenil)-3-[N-metil-N-(3-clorfenil)aminosulfonil]-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-clorfenil)-3-[N-metil-N-(2-piridil)aminosulfonil]-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 37 4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă;
- 4-(3-i-butil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă;
- 39 4-[3-(3-hidroxipropil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 41 4-[5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-3-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 4-[5-(4-metilfenil)-3-(2-hidroxi-i-propil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;
- 43 acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-propanoic;
- acid 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-propanoic;
- 45 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-propanamidă;
- 1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-propanoat de metil;
- 47 4-[3-(3-hidroximetil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;

RO 122672 B1

4-[5-(4-clorfenil)-3-(3-hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	1
4-[3-(3-hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-3-(3-hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	3
4-[5-(3-clor-4-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
3-[1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-ciano-2-propenoat de etil;	5
4-[5-(4-clorfenil)-3-(clor)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-clorfenil)-3-(brom)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	7
4-[5-(4-clorfenil)-3-(fluor)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[3-(difluormetil)-4,5-dihidro-7-metoxi-1H-benz(g)indazol-1-il]benzensulfonamidă;	9
4-[3-(difluormetil)-4,5-dihidro-7-metil-1H-benz(g)indazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4,5-dihidro-7-metoxi-3-(trifluormetil)-1H-benz(g)indazol-1-il]benzensulfonamidă;	11
4-[4,5-dihidro-3-(trifluormetil)-1H-benz(g)indazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4,5-dihidro-7-metil-3-(trifluormetil)-1H-benz(g)indazol-1-il]benzensulfonamidă;	13
4-[4,5-dihidro-6,8-dimetil-3-(trifluormetil)-1H-benz(g)indazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4,5-dihidro-6,8-dimetoxi-3-(trifluormetil)-1H-benz(g)indazol-1-il]benzensulfonamidă;	15
1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-7-metoxi-1H-benz(g)indazol-3-il]carboxilat de metil;	
4-[4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-tieno(3,2,g)indazol-1-il]benzensulfonamidă;	17
4-[1-fenil-3-(difluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă;	
4-[1-(4-clorfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă;	19
4-[1-(4-fluorfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă;	
4-[1-(4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă;	21
4-[1-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă;	
4-[1-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă;	23
4-[1-(4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă; și	
4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă.	25

O familie de compuși cu formula I de un interes special constă din:

4-[5-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	27
4-[5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-fluorfenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	29
4-[5-(4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-clorfenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	31
4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[4-clor-5-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	33
4-[3-(difluormetil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[3-(difluormetil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	35
4-[3-(difluormetil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamidă:	
4-[3-ciano-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	37
4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(3-fluor)-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	39
4-[4-clor-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă;	
4-[5-(4-clorfenil)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă; și	41
4-[5-[4-(N,N-dimetilamino)fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă.	

Termenul "hidrido" desemnează un singur atom de hidrogen. Acest radical hidrido poate fi, de exemplu, atașat la un atom de oxigen, pentru a forma un radical hidroxil sau doi radicali hidrido pot fi atașați la un atom de carbon pentru a forma un radical metilen ($-\text{CH}_2-$). 43 45

Termenul "alchil" este folosit, fie singur, fie în cadrul altor termeni cum ar fi, "haloalchil" și "alchilsulfonil", se referă la radicali liniari sau ramificați având de la aproximativ 1 la 20 atomi de carbon sau, de preferință, de la 1 la 12 atomi de carbon. De preferință, radicalii alchil sunt radicali "alchil inferior" având de la 1 până la aproximativ 10 atomi de carbon. Sunt preferați radicalii alchil inferiori având de la 1 la aproximativ 6 atomi de carbon. Exemple de astfel radicali includ metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, *s*-butil, *t*-butil, pentil, *i*-amil, hexil și alții.

Termenul "alchenil" se referă la radicali liniari sau ramificați având cel puțin o legătură dublă carbon-carbon și 2 până la aproximativ 20 atomi de carbon, sau, preferabil, 2 până la 12 atomi de carbon. Sunt preferați radicalii alchil care sunt radicali "alchenil inferior" având de la 2 până la aproximativ 6 atomi de carbon. Exemple de astfel de radicali includ etenil, *n*-propenil, butenil și alții.

Termenul "halo" reprezintă atomi de halogen cum ar fi, fluor, clor, brom sau iod.

Termenul "haloalchil" se referă la acei radicali alchil în care, unul sau mai mulți atomi de carbon sunt substituiți cu atomi de halogen. Astfel, sunt cuprinși radicalii monohaloalchil, dihaloalchil și polihaloalchil. Un radical monohaloalchil, de exemplu, poate conține un atom de iod, brom, clor sau fluor. Radicalii dihaloalchil și polihaloalchil pot conține doi sau mai mulți atomi de halogen identici sau o combinație a diferiților atomi de halogen.

Termenul "haloalchil inferior" se referă la radicalii cu 1 până la 6 atomi de carbon. Exemplele de radicali haloalchil cuprind fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clormetil, diclormetil, triclormetil, pentafluoretil, heptafluorpropil, difluorclormetil, diclorfluormetil, difluoretil, difluorpropil, dicloretil și diclorpropil.

Termenul "hidroxialchil" se referă la radicalii alchil liniari sau ramificați având de la 1 la aproximativ 10 atomi de carbon din care oricare poate fi substituit cu unul sau mai mulți radicali hidroxil. Radicalii hidroxialchil preferați sunt radicalii "hidroxialchil inferior" având de la 1 la 6 atomi de carbon și unul sau mai mulți radicali hidroxil. Exemplele de astfel de radicali includ hidroximetil, hidroxietil, hidroxipropil, hidroxibutil și hidroxihexil.

Termenii "alcoxi" și "alcoxialchil" includ radicalii liniari sau ramificați care conțin gruparea oxo având fragmente de alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, cum ar fi, radicalul metoxi. Radicalii alcoxi preferați sunt radicalii "alcoxi inferior" având de la 1 la 6 atomi de carbon. Exemplele de astfel de radicali includ metoxi, etoxi, propoxi, butoxi și *t*-butoxi.

Termenul "alcoxialchil" cuprinde radicalii alchil având 2 sau mai mulți radicali alcoxi atașați de radicalul alchil pentru a forma radicali monoalcoxialchil și dialcoxialchil. Radicalii alcoxialchil preferați sunt radicalii "alcoxialchil inferior" având de la 1 la 6 atomi de carbon și unul sau doi radicali alcoxi. Exemplele de astfel de radicali includ metoximetil, metoxietil, etoxietil, metoxibutil și metoxipropil. Radicalii "alcoxi" sau "alcoxialchil" pot fi substituiți cu unul sau mai mulți atomi de halogeni cum ar fi fluor, clor sau brom pentru a se obține radicalii "haloalcoxi" sau "haloalcoxialchil". Exemple de astfel de radicali includ fluormetoxi, clormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, fluoretoxi și fluorpropoxi.

Termenul "aril" se referă la un sistem carbociclic aromatic conținând 1, 2 sau 3 cicluri, în care fiecare ciclu poate fi legat de altul sau poate fi fuzionat. Termenul "aril" cuprinde radicalii aromatici cum ar fi, fenil, naftil, tetrahidronaftil, indan și difenil.

Termenul "heterociclic" se referă la radicali ciclici saturați, parțial saturați sau nesaturați conținând heteroatomi care pot fi selectați dintre azot, sulf și oxigen. Exemplele de radicali heterociclici saturați includ o grupare heteromonociclică saturată având de la 3 la 6 atomi care conține 1 până la 2 atomi de oxigen și 1 până la 3 atomi de azot, de exemplu morfolinil; radicalii heterociclici saturați includ o grupare heteromonociclică având 3 la 6 atomi și care conțin 1 până la 2 atomi de sulf și 1 până la 3 atomi de azot, de exemplu tiazolidinil. Exemplele de radicali heterociclici parțial saturați includ dihidrotiofen, dihidropiran, dihidrofuran și dihidrotiazol.

Termenul "heteroaril" se referă la radicalii heterociclici nesaturați. Exemplele de radicali heterociclici nesaturați denumite grupe "heteroaril" includ grupe heteromonociclice nesaturate conținând 5 până la 6 atomi și de la 1 la 4 atomi de azot, de exemplu: pirolil, pirolinil, imidazolil, pirazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazolil, (de exemplu, 4H-1,2,4-triazolil, 1H-1,2,3-triazolil, 2H-1,2,3-triazolil), tetrazolil (cum ar fi, 1H-tetrazolil, 2H-tetrazolil); gruparea heterociclică nesaturată condensată conține 1 la 5 atomi de azot, de exemplu, indolil, i-indolil, indolizinil, benzimidazolil, chinolil, i-quinolil, indazolil, benzotriazolil, tetrazolpiridazinil (cum ar fi, tetrazol[1,5-b]piridazinil); gruparea heteromonociclică nesaturată având 3 la 6 atomi conține 1 atom de oxigen, de exemplu, piranil, 2-furil, 3-furil; gruparea heteromonociclică nesaturată având 5 la 6 atomi conține 1 atom de sulf (de exemplu 2-tienil 3-tienil); gruparea heteromonociclică nesaturată având 5 la 6 atomi conține 1 la 2 atomi de oxigen și 1 la 3 atomi de azot (de exemplu, oxazolil, i-pirazolil), oxadiazolil (cum ar fi, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil); gruparea heterociclică nesaturată având 1 la 2 atomi de oxigen și 1 la 3 atomi de azot (cum ar fi, benzoxazolil, benzoxadiazolil); gruparea heteromonociclică nesaturată având 5 la 6 atomi conține 1 la 2 atomi de sulf și 1 la 3 atomi de azot, cum ar fi, tiazolil, tiadiazolil (de exemplu, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,2,5-tiadiazolil); gruparea heterociclică nesaturată condensată având 1 la 2 atomi de sulf și 1 la 3 atomi de azot, cum ar fi, benzotiazolil, benzotiadiazolil, etc. Termenul cuprinde, de asemenea, radicalii heterociclici fuzionați cu radicali aril. Exemplele de radicali biciclici condensați includ benzofuran, benzotiofen etc. Această grupare heterociclică poate conține 1 la 3 substituenți cum ar fi, alchil inferior, hidroxi, amino și alchilamino inferior. Radicalii heterociclici preferați cuprind radicalii fuzionați sau nefuzionați având de la 5 la 10 atomi. Exemplele preferate de radicali heteroaril includ benzofuril, 2,3-dihidrobenzofuril, benzotienil, indolil, dihidroindolil, cromanil, benzopiran, tiocromanil, benzotiopiran, benzodioxolil, benzodioxanil, piridil, tienil, tiazolil, oxazolil, furil și pirazinil.

Termenul "sulfonil", utilizat singur sau legat de alți radicali cum ar fi alchilsulfonil, se referă la radicalii bivalenți $-SO_2$.

Termenul "alchilsulfonil" se referă la radicalii alchil legați de un radical sulfonil, în care radicalul alchil este așa cum a fost definit mai sus. Radicalii alchilsulfonil preferați sunt radicalii "alchilsulfonil inferior" având 1 la 6 atomi de carbon. Exemplele de astfel de radicali alchilsulfonil inferiori includ metilsulfonil, etilsulfonil și propilsulfonil.

Termenul "arilsulfonil" se referă la radicalii aril așa cum au fost definiți mai sus, atașați la un radical sulfonil. Exemplele de astfel de radicali includ radicalii fenilsulfonil.

Termenii "sulfamil", "aminosulfonil" și "sulfonamidil" se folosesc singuri sau împreună cu alți termeni ca "N-alchilaminosulfonil", "N-arilaminosulfonil", "N,N-dialchilaminosulfonil" și "N-alchil-N-arilaminosulfonil" și denotă un radical sulfonil substituit cu un radical aminic formând o sulfonamidă ($-SO_2NH_2$).

Termenii "N-alchilaminosulfonil" și "N,N-dialchilaminosulfonil" reprezintă radicali sulfamil substituiți cu un radical alchil sau cu doi radicali alchil. Radicalii alchilaminosulfonil preferați sunt "alchilaminosulfonil inferior" având de la 1 la 6 atomi de carbon. Exemple de astfel de radicali alchilaminosulfonil inferior includ N-metilaminosulfonil, N-etilaminosulfonil și N-metil-N-etilaminosulfonil.

Termenii "N-arilaminosulfonil" și "N-alchil-N-arilaminosulfonil" reprezintă radicali sulfamil substituiți cu un radical aril sau cu un radical alchil și un radical aril. Radicalii N-alchil-N-arilaminosulfonil preferați sunt radicalii "N-arilsulfonil inferior" având radicali alchil cu 1 la 6 atomi de carbon. Exemplele de astfel de radicali includ N-metilfenilaminosulfonil și N-etilfenilaminosulfonil.

1 Termenii "carboxi" sau "carboxil" folosiți singuri sau împreună cu alții cum ar fi
"carboxialchil" reprezintă -CO_2 .

3 Termenii "alcanoil" sau "carboxialcanoil" se referă la radicalii având radicalul carboxi
așa cum a fost definit mai sus, atașat la un radical alchil. Radicalii alcanoil pot fi nesubstituiți
5 sau substituiți, cum ar fi formil, acetil, propionil (propanoil), butanoil (butiril), i-butanoil (i-butiril),
valeril (pentanoil), i-valeril, pivaloil, hexanoil și alții.

7 Termenul "carbonil" se utilizează singur sau împreună cu alți termeni, cum ar fi,
"alchilcarbonil" și reprezintă -(C=O)- .

9 Termenul "alchilcarbonil" se referă la radicalii care conțin un radical carbonil substituit
cu un radical alchil. Sunt preferați radicalii alchilcarbonil inferior având de la 1 la 6 atomi de
11 carbon. Exemple de astfel de radicali includ metilcarbonil și etilcarbonil.

13 Termenul "alchilcarbonilalchil" reprezintă un radical alchil substituit cu un radical
"alchilcarbonil".

15 Termenul "alcoxycarbonil" reprezintă un radical alcoxi așa cum a fost definit mai sus
legat printr-un atom de oxigen la un radical carbonil. Preferabil, "alcoxycarbonil inferior" se
referă la radicali alcoxi având 1 la 6 atomi de carbon. Exemplele de astfel de radicali esterici
17 "alcoxycarbonil inferior" includ metoxycarbonil, etoxycarbonil, propoxycarbonil, butoxycarbonil
și hexiloxycarbonil substituiți sau nesubstituiți.

19 Termenul "alcoxycarbonilalchil" se referă la radicalii "alcoxycarbonil" așa cum a fost
definit mai sus, substituit cu un radical alchil. Radicalii alcoxycarbonilalchil preferați sunt
21 "alcoxycarbonil inferior" așa cum au fost definiți mai sus, atașați la 1 la 6 atomi de carbon.

23 Exemplele de astfel de radicali alcoxycarbonilalchil inferior includ metoxycarbonilmetil,
t-butoxycarboniletil și metoxycarboniletil.

25 Termenul "aminocarbonil" când se utilizează singur sau împreună cu alți termeni cum
ar fi "aminocarbonilalchil", "N-alchilaminocarbonil", "N-arilaminocarbonil", "N,N-dialchilamino-
carbonil", "N-alchil-N-aril-aminocarbonil", "N-alchil-N-hidroxiaminocarbonil" și "N-alchil-N-
27 hidroxiaminocarbonil" care reprezintă o grupare amidă cu formula -C(=O)NH_2 .

29 Termenul "N-alchilaminocarbonil" și "N,N-dialchilaminocarbonil" reprezintă radicali
aminocarbonil substituiți cu un radical alchil sau cu doi radicali alchil. Sunt preferați
31 alchilaminocarbonil inferior având radicali inferior descriși mai sus atașați la un radical
aminocarbonil.

33 Termenul "N-arilaminocarbonil" și "N-alchil-N-arilaminocarbonil" reprezintă radicali
aminocarbonil substituiți cu un radical aril sau cu un radical aril și un radical alchil.

35 Termenul "aminocarbonilalchil" se referă la radicali alchil substituiți cu radicali
aminocarbonil.

37 Termenul "N-cicloalchilaminocarbonil" reprezintă radicali aminocarbonil substituiți cu
cel puțin un radical cicloalchil. Sunt preferați radicalii "cicloalchilaminocarbonil inferior" în
care radicalii cicloalchil cu 3 la 7 atomi de carbon sunt atașați la un radical aminocarbonil.

39 Termenul "aminoalchil" cuprinde radicalii alchil substituiți cu radicali amino.

41 Termenul "alchilaminoalchil" se referă la radicali aminoalchil având atomul de azot
substituit cu un radical alchil.

43 Termenul "amidino" reprezintă un radical -C(=NH)-NH_2 .

Termenul "cianamidino" reprezintă un radical -C(=NH-CN)-NH_2 .

45 Termenul "alchil heterociclic" se referă la radicali alchil heterociclici substituiți. Sunt
preferați radicalii "alchilheterociclic inferior" având 1 la 6 atomi de carbon și un radical
heterociclic. Astfel de exemple includ pirolidinilmetil, piridinilmetil și tienilmetil.

47 Termenul "aralchil" cuprinde radicali alchil aril substituiți. Radicalii aralchil preferați
sunt "aralchil inferior" având radicali aril atașați la radicali alchil având 1 la 6 atomi de carbon.
49 Exemple de astfel de radicali includ benzil, difenilmetil, trifenilmetil, fenilmetil și difenilmetil.
Gruparea aril din aralchil poate fi substituită cu halogen, alchil, alcoxi, haloalchil și haloalcoxi.

RO 122672 B1

Termenul benzil și fenilmetil sunt interșanjabili.	1
Termenul "cicloalchil" se referă la radicali având 3 până la 10 atomi de carbon. Sunt preferați radicalii "cicloalchil inferior" având 3 la 7 atomi de carbon. Exemplele de astfel de radicali includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil.	3
Termenul "cicloalchenil" se referă la radicali ciclici nesaturați având 3 la 10 atomi de carbon, cum ar fi, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil și cicloheptenil.	5
Termenul "alchiltio" se referă la radicalii alchil liniari sau ramificați având 1 la 10 atomi de carbon, atașați la un atom de sulf bivalent. Un exemplu de radical "alchiltio" este metiltio ($\text{CH}_3\text{-S-}$).	7 9
Termenul "alchilsulfenil" cuprinde radicali alchil liniari sau ramificați având 1 la 10 atomi de carbon atașat la un atom de sulf bivalent -S(=O)- .	11
Termenul "aminoalchil" se referă la radicali alchil substituiți cu radicali amino. Radicalii aminoalchil preferați sunt radicalii "aminoalchil inferior" având 1 la 6 atomi de carbon. Exemplele includ aminometil, aminoetil și aminobutil.	13
Termenul "alchilaminoalchil" se referă la radicalii aminoalchil având atomul de azot substituit cu cel puțin un radical alchil. Radicalii alchilaminoalchil preferați sunt radicalii "alchilaminoalchil inferior" având 1 la 6 atomi de carbon legați la un radical aminoalchil inferior așa cum a fost descris mai sus.	15 17
Termenii "N-alchilamino" și "N,N-dialchilamino" se referă la grupări amino substituite cu un radical alchil și, respectiv, cu 2 radicali alchil. Radicalii alchilamino preferați sunt radicalii "alchilamino inferior" având 1 sau 2 radicali alchil cu 1 la 6 atomi de carbon atașați la atomul de azot. Radicalii "alchilamino" pot fi mono- sau dialchilamino cum ar fi, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino și alții.	19 21 23
Termenul "arilamino" se referă la grupări amino substituite cu 1 sau 2 radicali aril cum ar fi, N-fenilamino. Radicalii "arilamino" pot fi în plus substituiți la gruparea ciclică aril.	25
Termenul "aralchilamino" se referă la grupări amino substituite cu 1 sau 2 radicali aralchil, cum ar fi N-benzilamino. Radicalii "aralchilamino" pot fi în plus substituiți pe porțiunea ciclică aril.	27
Termenii "N-alchil-N-arilamino" și "N-aralchil-N-alchilamino" reprezintă grupări amino substituite la gruparea amino cu o grupare aralchil și un radical alchil sau un radical aril și, respectiv, un radical alchil.	29 31
Termenii "N-arilaminoalchil" și "N-aralchilaminoalchil" reprezintă 2 grupări amino substituite cu un radical aril sau un radical aralchil și care au gruparea amino atașată la un radical alchil. Radicalii arilaminoalchil preferați sunt radicalii "arilaminoalchil inferior" având radicalul arilamino atașat la un radical alchil cu 1 la 6 atomi de carbon. Exemplele de astfel de radicali includ N-fenilaminometil și N-fenil-N-metilaminometil.	33 35
Termenii "N-alchil-N-arilaminoalchil" și "N-aralchil-N-alchilaminoalchil" reprezintă N-alchil-N-arilamino și, respectiv, gruparea N-alchil-N-aralchilamino având gruparea amino legată la radicalii alchil.	37 39
Termenul "acil" folosit singur sau împreună cu alții cum ar fi "acilamino" reprezintă un radical obținut dintr-un fragment după îndepărtarea grupării hidroxil dintr-un acid organic.	41
Termenul "acilamino" reprezintă un radical amino substituit cu o grupare acil. Un exemplu de astfel de radical este acetilamino sau acetamido ($\text{CH}_3\text{C(=O)-NH-}$), în care amina poate fi substituită cu alchil, aril sau aralchil.	43
Termenul "ariltio" se referă la radicalii aril având 6 la 10 atomi de carbon atașați la atomul de sulf bivalent. Un exemplu de radical "ariltio" este feniltio.	45
Termenul "aralchiltio" se referă la radicalii aralchil descriși mai sus, legați de atomul de sulf bivalent. Un exemplu de radical "aralchiltio" este benziltio.	47

Termenul "ariloxi" cuprinde radicalii aril definiți mai sus, legați de atomul de oxigen. Exemplele de astfel de radicali includ fenoxi.

Termenul "aralcoxi" se referă la radicalii aralchil care conțin gruparea oxo și sunt atașați prin intermediul unui atom de oxigen la alți radicali. Radicalii aralcoxi preferați sunt aralcoxi inferior având radicalii fenil legați la radicalul alcoxi inferior.

Termenul "haloaralchil" cuprinde radicalii aril definiți mai sus, atașați la radicalii haloalchil.

Termenul "carboxihaloalchil" cuprinde radicalii carboxialchil definiți ca mai sus, având radicalii halo legați la un fragment alchil.

Termenul "alcoxicarbonilhaloalchil" cuprinde radicali alcoxicarbonil definiți ca mai sus substituiți la radicalul haloalchil.

Termenul "aminocarbonilhaloalchil" cuprinde radicalii aminocarbonil definiți mai sus, substituiți la radicalul haloalchil.

Termenul "alchilaminocarbonilhaloalchil" cuprinde radicalii alchilaminocarbonil definiți mai sus substituiți la radicalul haloalchil.

Termenul "alcoxicarbonilcianoalchenil" cuprinde radicalii alcoxicarbonil definiți mai sus și radicalul ciano, ambii substituiți la radicalul alchenil.

Termenul "carboxialchilaminocarbonil" cuprinde radicalii aminocarbonil substituiți cu radicalii carboxialchil definiți mai sus.

Termenul "aralcoxicarbonilalchilaminocarbonil" cuprinde radicalii aminocarbonil substituiți cu radicali aril substituiți, definiți mai sus.

Termenul "cicloalchilalchil" se referă la radicalii cicloalchil având 3 la 10 atomi de carbon atașați la un radical alchil, definiți mai sus. Radicalii cicloalchilalchil preferați sunt "cicloalchil inferior" având radicalii cicloalchil atașați la radicalii alchil inferior definiți mai sus. Exemplele de astfel de radicali includ ciclopropilmetil, ciclobutilmetil și ciclohexilmetil.

Termenul "aralchenil" cuprinde radicalii aril atașați la radicalii alchenil având 2 la 10 atomi de carbon, cum ar fi, fenilbutenil, feniletlenil sau stilil.

În familia compușilor cu formula I, sunt incluse, de asemenea, sărurile acestor compuși acceptabile farmaceutic. Termenul de "săruri acceptabile farmaceutic" se referă la săruri ale metalelor alcaline sau săruri de adiție ale acizilor liberi sau bazelor libere. Sărurile de adiție acide ale compușilor cu formula I acceptabile farmaceutic pot fi preparate dintr-un acid anorganic sau dintr-un acid organic. Exemple de astfel de acizi anorganici cuprind acidul clorhidric, bromhidric, iodhidric, azotic, carbonic, sulfuric și fosforic. Acizii organici pot fi aleși din clasele de acizi organici cum ar fi cei alifatici, cicloalifatici, aromatici, aralifatici, heterociclici, carboxilici și sulfonici, exemplele fiind acidul formic, acetic, propionic, succinic, glicolic, gluconic, lactic, malic, tartric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, piruvic, aspartic, glutamic, benzoic, antranilic, mesilic, salicilic, 4-hidroxibenzoic, fenilacetic, mandelic, embonic (pamoic), metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, pantotenic, 2-hidroxi-etansulfonic, toluensulfonic, sulfanilic, ciclohexilaminosulfonic, stearic, algenic, β-hidroxi-butaric, galactaric și galacturonic. Sărurile de adiție bazice acceptabile farmaceutic ale compușilor cu formula I includ sărurile metalice de aluminiu, calciu, litiu, magneziu, potasiu, sodiu și zinc sau sărurile organice preparate din N,N-dibenziletildiamină, clorprocaină, colină, dietanolamină, etildiamină, meglumină (N-metilglucamină) și procaină. Aceste săruri sunt preparate prin mijloace convenționale, din compusul cu formula I prin reacția, de exemplu, a acidului sau bazei potrivite cu compusul menționat.

RO 122672 B1

Invenția se referă și la o compoziție farmaceutică pentru tratamentul inflamației și al perturbărilor inflamatorii cum ar fi artrita, conținând o cantitate eficientă terapeutică din compușii cu formula I, în asociere cu cel puțin un diluant sau adjuvant acceptabil farmaceutic.

Compozițiile farmaceutice conțin unul sau mai mulți compuși cu formula generală I, în asociere cu unul sau mai mulți adjuvanți și/sau diluanți acceptabili farmaceutic, netoxici precum și alte ingrediente active. Compușii descriși în această invenție pot fi administrați pe orice cale, preferabil sub formă de compoziție farmaceutică și într-o doză eficientă pentru tratamentul propus. De exemplu, compușii și compoziția se pot administra pe cale intra-vasculară, intraperitoneală, subcutanată, intramusculară sau topică.

Pentru administrarea orală, compoziția farmaceutică poate fi sub formă de tabletă, capsulă, suspensie sau lichid. Compoziția farmaceutică este realizată, preferabil, sub formă de unitate de dozare conținând o anumită cantitate de ingredient activ. Exemple de astfel de unități de dozare sunt tabletele sau capsulele. Ingredientul activ poate fi administrat prin injectarea unei compoziții în care se poate utiliza ca vehicul, o soluție salină, dextroză sau apă.

Cantitatea de compus terapeutic activ care este administrată și regimul de dozare pentru tratamentul unei boli depinde de mai mulți factori inclusiv vârstă, greutate, sex și starea medicală a subiectului, severitatea bolii, calea și frecvența de administrare, iar acestea pot varia într-un domeniu larg.

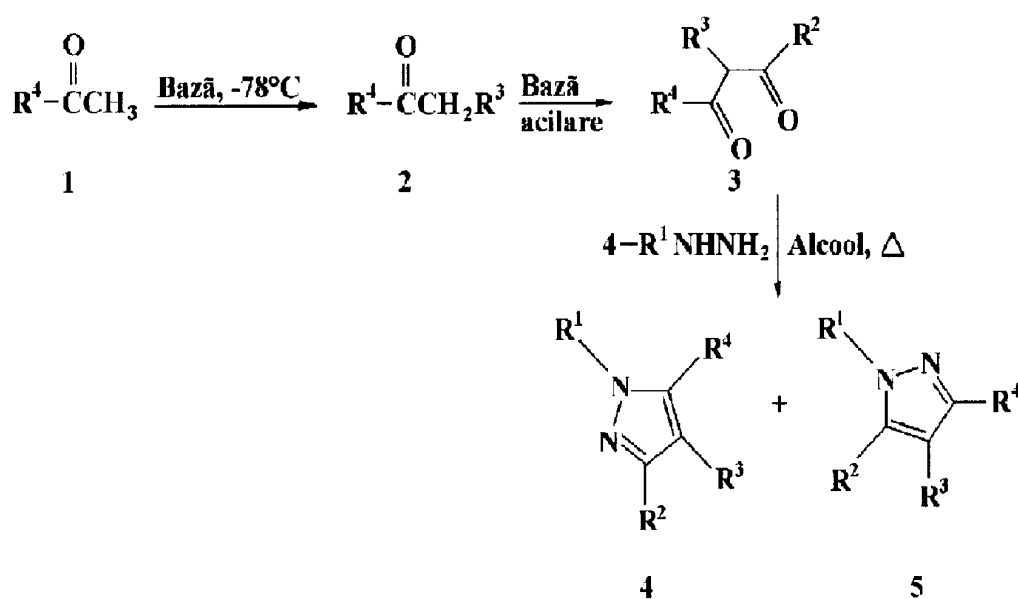
Compozițiile farmaceutice pot conține ingredientul activ de ordinul a aproximativ 0,1 la 2000 mg, preferabil de ordinul 0,5 la 500 mg, optim de la 1 la 100 mg. O doză zilnică, de aproximativ 0,01 la 100 mg/kg greutate corporală, preferabil de la 0,1 la aproximativ 50 mg per greutate corporală și optim de la 1 la 20 mg greutate corporală, este convenabilă. Doza zilnică poate fi administrată de la 1 la 4 prize de zi. Pentru scopuri terapeutice, sunt combinate în mod obișnuit unul sau mai mulți adjuvanți corespunzători pentru calea de administrare propusă. Dacă administrarea se efectuează per os, compușii pot fi administrați cu lactoză, sucroză, pulbere de amidon, ester de celuloză ai acizilor alcanici, esterii alchilcelulozici, talc, acid stearic, stearat de magneziu, oxid de magneziu săruri de sodiu și calciu ale acizilor fosforic și sulfuric, gelatină, cauciuc acacia, alginat de sodiu, polivinilpirolidonă și/sau alcool polivinilic, după care se tabletează sau încapsulează pentru administrare.

Astfel de capsule sau tablete pot conține o formulare pentru controlul eliberării substanței active, așa cum se poate obține dispersia compusului activ în hidroxipropilmetilceluloză.

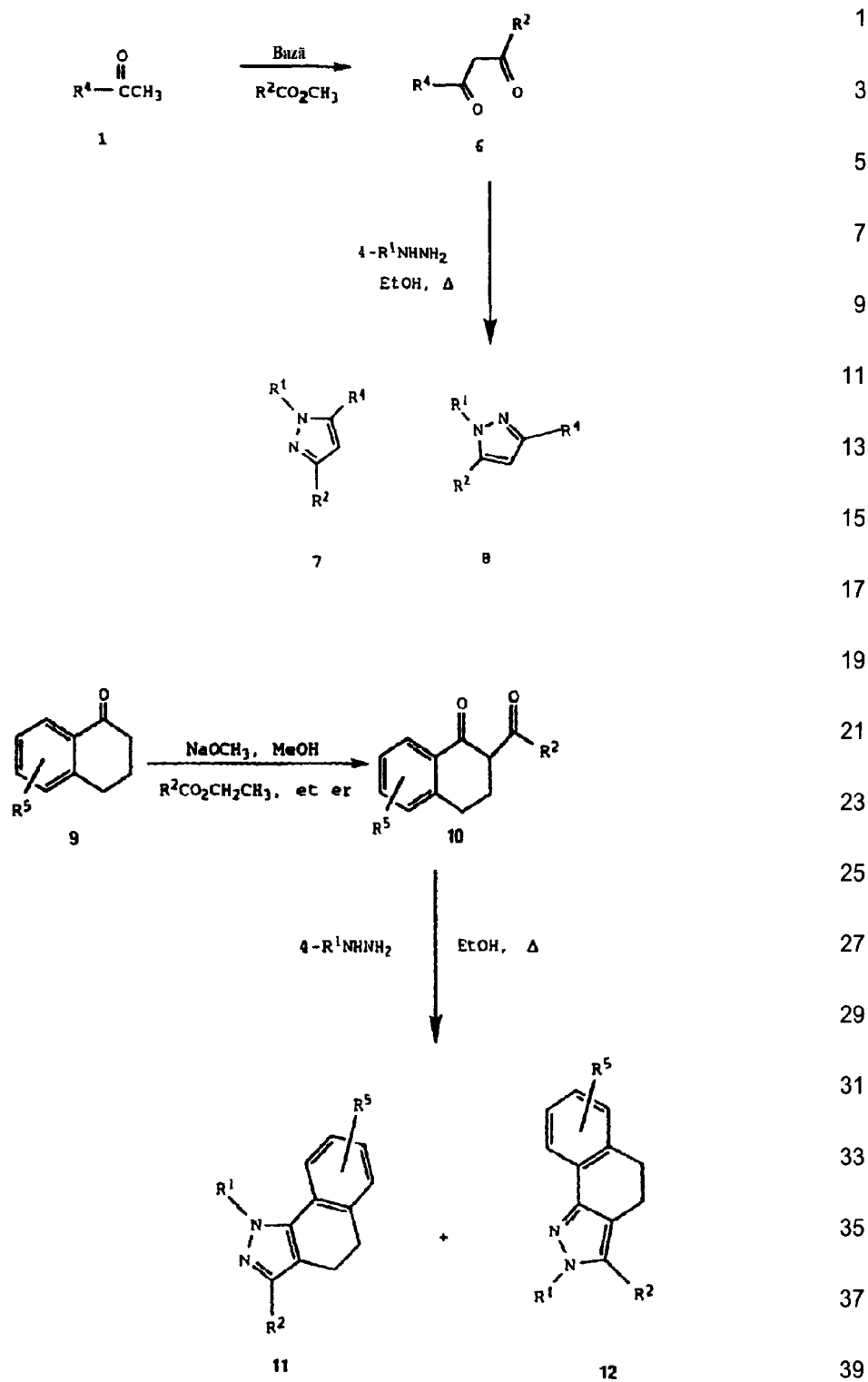
Formulările pentru administrare parenterală pot fi sub formă de soluții apoase sau neapoase, sterile izotonice pentru injectare sau sub formă de suspensii apoase, neapoase, izotonice, sterile pentru injectare. Aceste soluții sau suspensii pot fi preparate din pulberi sau granule sterile având 1 sau mai mulți diluanți sau vehicule menționate mai sus, pentru administrare orală. Compușii pot fi dizolvați în apă, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, ulei de porumb, ulei din semințe de bumbac, ulei de arahide, ulei de susan, alcool benzilic, clorură de sodiu și diferite substanțe tampon. Alți adjuvanți și moduri de administrare sunt bine cunoscute în domeniul farmaceutic.

Compușii din această invenție pot fi sintetizați prin mai multe procedee. Substituenții R_1 ... R_7 sunt cei definiți pentru formula I.

Într-un prim procedeu, pirazoliile tetrasubstituite sunt obținute din materia primă fenilmetilcetona (1) care este tratată cu o bază și un reactiv de alchilare (R_3X , în care X este o grupare mobilă, cum ar fi gruparea tosil) cu obținerea cetonei substituite (2). Aceasta este tratată cu o bază, cum ar fi, metoxidul de sodiu și un reactiv de acilare cum ar fi, un ester ($R_2CO_2CH_3$) sau un ester echivalent (R_2CO -imidazol) pentru a se obține dicetona intermediară (3), printr-un procedeu similar cu cel descris în J. Amer. Chem. Soc. 72, 2948-2952, din 1950. Dicetona (3) reacționează cu o hidrazină substituită, în prezența acidului acetic sau a unui solvent alcoolic, pentru a se obține un amestec de pirazoli (4) și (5). Separarea pirazolului dorit (4) se face prin cromatografie sau recristalizare.

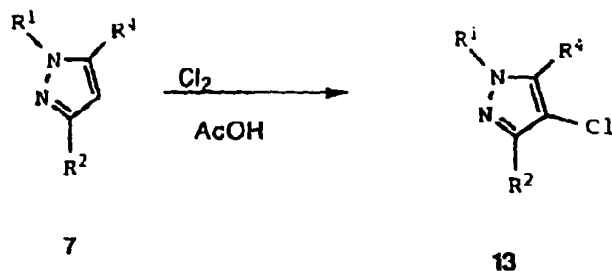


Un alt procedeu de preparare a compușilor cu formula I, în care R_3 este un atom de hidrogen, constă în tratarea cetonei (1) cu o bază, preferabil NaOMe sau NaH, și un ester sau un echivalent al esterului, pentru a se obține dicetona intermediară (6), care este utilizată fără o purificare suplimentară. Apoi, dicetona (2), în prezența unui solvent protic anhidru, cum ar fi etanolul sau acidul acetic, se tratează cu un clorhidrat sau cu o bază liberă a unei hidrazine substituite, la temperatura de reflux, timp de 10 la 24 h, pentru a se obține un amestec de pirazoli (7) și (8). Prin recristalizare dintr-un amestec de eter dietilic și hexan sau prin cromatografie, se obține compusul (7), care este o substanță solidă de culoare galben deschis sau cafeniu.



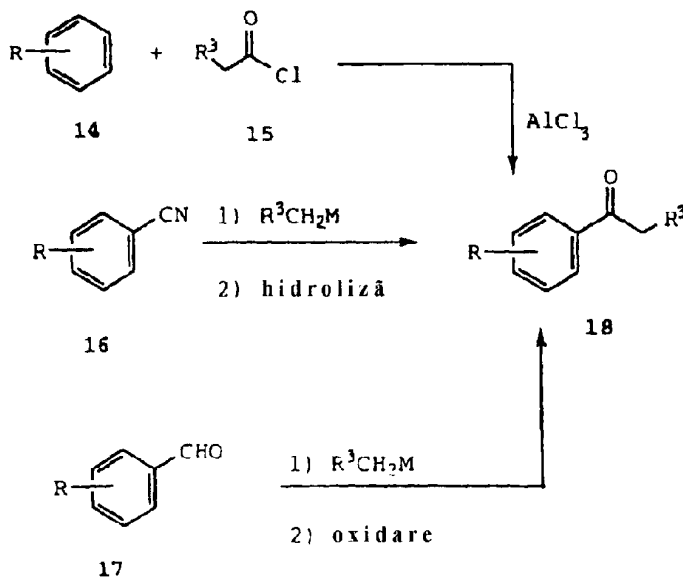
Un procedeu de preparare a compușilor 4,5-dihidrobenz[g]indazol, cuprinși în formula I, constă în reacția trifluoracetatului de etil cu o bază, cum ar fi metoxidul de sodiu 25%, într-un solvent protic, cum este metanolul și cu derivatul de 1-tetralonă (9), pentru a se obține dicetona intermediară (10). Apoi, dicetona (10) se tratează, în prezența unui solvent protic cum este etanolul sau acidul acetic, cu o bază liberă sau o sare clorhidrat a hidrazinei substituie, la temperatura de reflux, timp de 24 h, pentru a se obține un amestec de pirazoli (11) și (12). Prin recristalizare se obține compusul 4,5-dihidrobenz[g]indazolilbenzensulfonamidă (11).

Un procedeu de obținere a compușilor de pirazol (13), în care R_3 este clor, din compuși de pirazol (7), în care R_3 este hidrogen. Clorurarea rezultă din trecerea unui curent de clor gazos, la temperatura camerei, prin soluția care conține compusul (7).

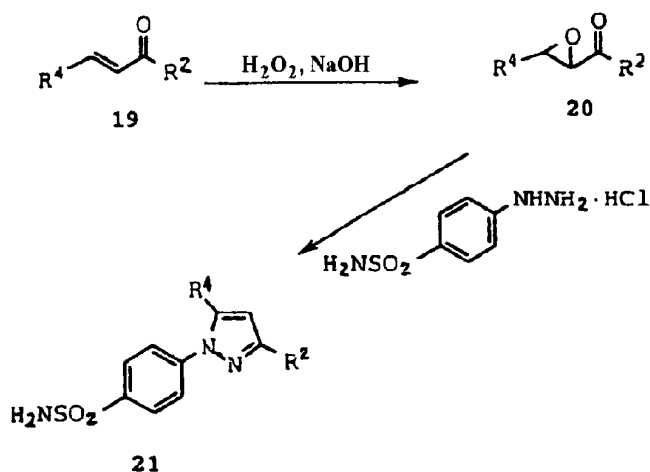


Un procedeu de preparare a cetonelor substituite (18) îl reprezintă reacția de acilare Friedel-Crafts a benzenilor substituiți (14) cu cloruri acide sau anhidride acide (15). Alternativ, cetonele pot fi preparate din fenilcarbonilnitril (16) cu săruri organometalice ale unor metale ca, litiu, magneziu și altele.

O alternativă pentru sărurile organometalice o reprezintă reacția de oxidare a aldehydelor (17) cu un agent de oxidare, cum ar fi, oxidul de crom CrO_3 , care conduce la obținerea cetonelor.

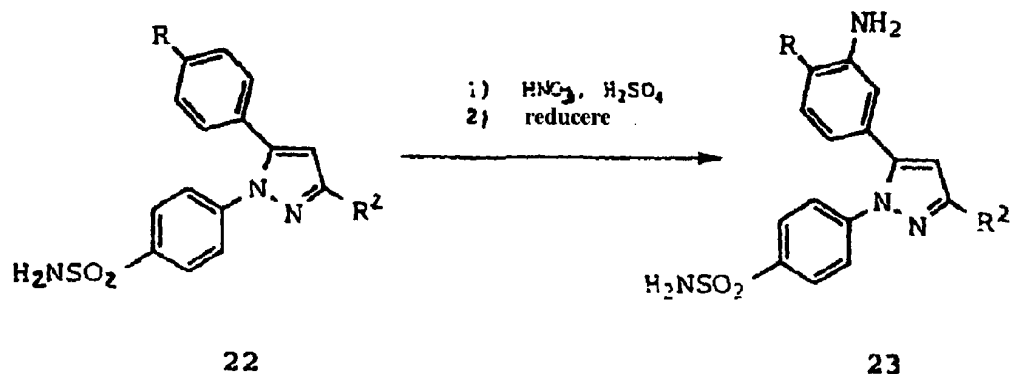


Un procedeu de obținere a pirazolului (21) constă din epoxidarea enonelor (19) pentru obținerea epoxicetonei (20) care sunt tratate cu clorhidrat de 4-sulfonamidofenilhidrazină.

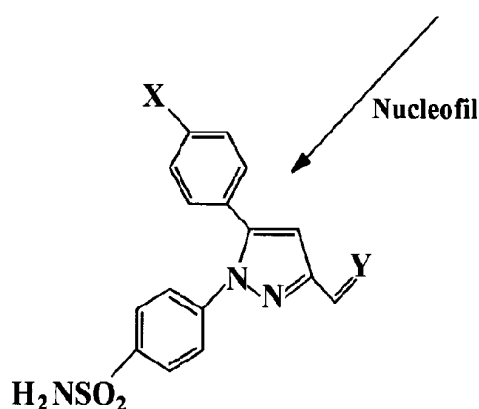
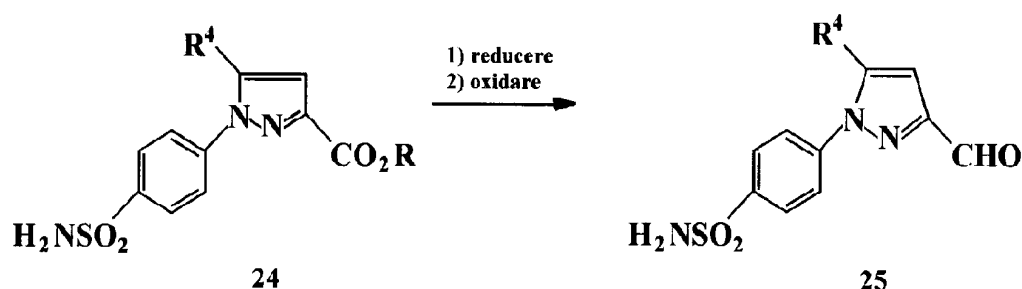


RO 122672 B1

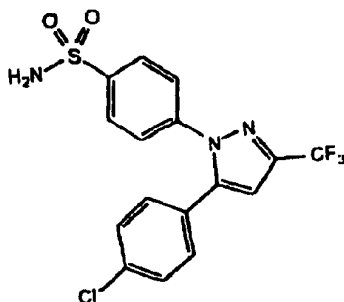
Un procedeu de obținere a pirazolilor (23), în care R₄ este 3-amino-4-fenil substituit din materia primă (22). Pirazolii 5-(aril 4-substituit) pot fi substituiți cu azot lângă gruparea R în condiții standard ale reacției de azotare, iar gruparea nitro este redusă la gruparea amino, preferabil, cu hidrazină și Pd/C. Compușii amino pot fi apoi folosiți prin alchilarea grupei amino.



Un procedeu de preparare a pirazolilor (26) din esteri (24) prin reducerea acestora la alcooli, preferabil, cu hidru de litu aluminu (LAH), urmată de oxidarea cu bioxid de magneziu (MgO₂) pentru obținerea aldehidei (25). Diferiții reactanți nucleofili, cum ar fi, hidroxamații și compușii 1,3-dicarbonil, reacționează cu aldehida pentru a se obține oximele sau olefinele dorite (26).



În continuare, se dau 262 exemple de realizare a invenției. Toate cantitățile sunt exprimate în părți greutate, iar temperaturile sunt în grade Celsius. HRMS este o prescurtare pentru spectrometria de masă de rezoluție superioară, iar ND înseamnă nedeterminat.

Exemplul 1. 4-[5-(4-Clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă**Etapa 1: Prepararea 4,4,4-trifluor-1-[4-(clor)fenil]butan-1,3-dionei**

Trifluoracetatul de etil (23,52 g, 166 mmol) se introduce într-un flacon cu fund rotund cu trei gâturi de 500 ml și se dizolvă în 75 ml de metil *t*-butil eter. La soluția menținută sub agitare, se adaugă 40 ml (177 ml) de metoxid de sodiu 25% cu ajutorul unei pâlnii de adiție, timp de 2 min. Se dizolvă apoi 4'-cloracetofenona (23,21 g, 150 mmol) în 20 ml de metil *t*-butil eter și se adaugă la amestecul de reacție sub formă de picături, timp de 5 min. După agitare peste noapte (15,75 h) se adaugă 70 ml de 3N HCl. Stratul organic este colectat, spălat cu 75 ml soluție alcalină, apoi se usucă pe sulfat de magneziu (MgSO_4), se filtrează și se concentrează în vacuum pentru se obține 35,09 g de produs solid de culoare galben-portocaliu. Produsul solid se recrystalizează din *i*-octan pentru a se obține 31,96 g dionă, cu un randament de 85%, cu p.t. = 66...67°C.

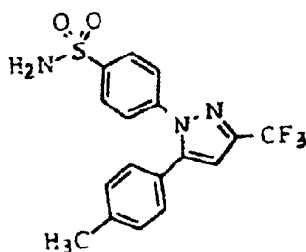
Etapa 2: Prepararea 4-[5-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

Clorhidratul de 4-sulfamidofenilhidrazină (982 mg, 4,4 mmol, 1,1 echivalenți) se adaugă la o soluție sub agitare care conține 4,4,4-trifluor-1-[4-(clor)fenil]butan-1,3-dionă (1,00 g, 4,0 mmol) din etapa 1, în 50 ml etanol. Amestecul de reacție este încălzit la reflux și agitat timp de 20 h (valorile procentuale ale HPLC prezintă un raport de 96:3 al 4-[5-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei față de izomerul acesteia [4-[3-(4-clorfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamida]. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție este concentrat în vacuum. Reziduul este preluat cu acetat de etil, spălat cu apă și cu o soluție salină, apoi este uscat de sulfat de magneziu (MgSO_4), filtrat și concentrat în vacuum, obținându-se un produs solid brun deschis, care se recrystalizează din acetat de etil și *i*-octan, obținându-se pirazolul dorit (1,28 g, randament 80%, p.t. = 143...145°C). HPLC arată că este un amestec de 99,5:0,5 de 4-[5-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă față de izomerul acestuia.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 10/1): d 5,2 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,16 (d, $j=8,5$ Hz, 2H), 7,35 (d, $j=8,5$ Hz, 2H), 7,44 (d, $j=8,66$, 2H), 7,91 (d, $j=8,66$, 2H);

^{13}C -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 10/1): d 106,42 (d, $j=0,03$ Hz), 121,0 (q, $j=276$ Hz), 125,5, 126,9, 127,3, 129,2, 130,1, 135,7, 141,5, 143,0, 143,9 (q, $j=37$ Hz), 144,0;

^{19}F -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 10/1): d -62,9. EI-GC-MS $\text{M}^+ = 401$.

Exemplul 2. 4-[5-(4-Metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă

RO 122672 B1

Etapa 1: Prepararea 1-(4-metilfenil)-4,4,4-trifluorbutan-1,3-dionei

4'-Metilacetofenona (5,26 g, 39,2 mmol) se dizolvă în 25 ml de metanol sub atmosferă de argon, apoi se adaugă 12 ml (52,5 mmol) de metoxid de sodiu în metanol (25%). Amestecul este agitat, timp de 5 min, apoi se adaugă 5,5 ml (46,2 mmol) trifluoracetat de etil. După refluxare, timp de 24 h, amestecul se răcește la temperatura camerei și se concentrează. Se adaugă 100 ml de acid clorhidric (HCl 10%) și amestecul se extrage de 4 ori, cu câte 75 ml acetat de etil. Extractele se usucă pe sulfat de magneziu ($MgSO_4$), se filtrează și se concentrează, obținându-se 8,47 g (randament 94%) de ulei brun care se utilizează ulterior fără o purificare suplimentară.

Etapa 2: Prepararea 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

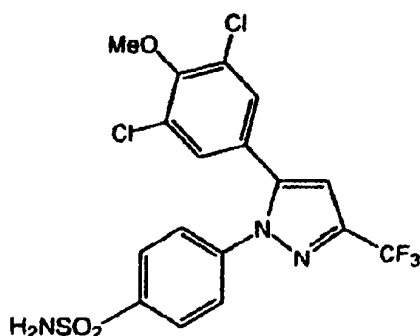
La diona obținută în etapa 1 (4,14 g, 18,0 mmol) dizolvată în 75 ml de etanol, se adaugă 4,26 g (19,0 mmol) de clorhidrat de 4-sulfonamidofenilhidrazină. Amestecul de reacție este refluxat sub atmosferă de argon, timp de 24 h. După răcire la temperatura camerei și filtrare, amestecul este concentrat, obținându-se 6,13 g de produs solid portocaliu. Produsul solid este recristalizat dintr-un amestec de clorură de metilen și hexan, obținându-se 3,11 g (8,2 mmol, 46%) din produsul solid galben deschis, cu p.t.=157...159°C;

Analiza pentru $C_{17}H_{14}N_3O_2SF_3$:

Calculat: C=53,54, H=3,70, N=11,02;

Găsit: C=53,17; H=3,81, N=10,90.

Exemplul 3. 4-[5-(3,5-Diclor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 3,5-diclor-4-metoxiacetofenonei

La o soluție răcită la 0°C conținând 7,44 g (55,8 mmol) clorură de aluminiu ($AlCl_3$) în 25 ml clorură de metilen (CH_2Cl_2) în atmosferă de argon, se adaugă 2,5 ml de anhidridă acetică, în picături. După agitare, timp de 0,5 h, se adaugă în picături 4,18 g (23,6 mmol) de 2,6-dicloranisol. Amestecul de reacție este agitat la temperatura de 0°C, timp de 1 h, apoi este încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție este apoi turnat peste 6 ml de acid clorhidric concentrat în amestec cu 80 ml de apă cu gheață. Faza apoasă este extrasă cu câte 75 ml de acetat de etil. Fazele organice se combină și se usucă pe sulfat de magneziu ($MgSO_4$), apoi se filtrează și se concentrează, obținându-se produsul brut, sub forma unui ulei galben. Analiza RMN arată că acilarea are loc numai în poziția p la metoxi. Uleiul brut este utilizat fără o purificare suplimentară.

Etapele 2 și 3: Prepararea 4-[5-(3,5-diclor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

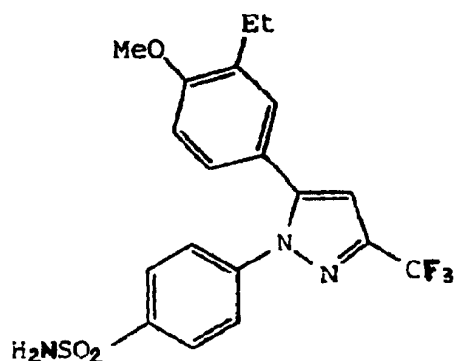
Compusul de mai sus este preparat într-un mod asemănător cu cel din exemplul 2, etapele 1 și 2, apoi se purifică pe o placă de preparare, eluarea efectuându-se cu un amestec format din 10 părți hexan și 1 parte acetat de etil, pentru a se obține un produs solid, de culoare galben.

Analiza pentru $C_{17}H_{21}N_3O_3SF_3Cl_2 \times H_2O$:

Calculat: C=42,16, H=2,91, N=8,68;

Găsit: C=42,03, H=2,54, N=8,45.

Exemplul 4. 4-[5-(3-Etil-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapele 1: Prepararea 3-etil-4-metoxiacetofenonei

Clorura de aluminiu ($AlCl_3$) (4,9 g, 36,8 mmol) se adaugă la o soluție de 2-etilanol (2,5 g, 18,4 mmol) în 50 ml de clorură de metilen. Se adaugă apoi la amestecul de reacție, sub formă de picături (1,3 ml, 18,4 mmol) clorură de acetyl, iar amestecul este apoi agitat la temperatura de reflux, timp de 0,5 h. După răcire la temperatura camerei, amestecul este turnat peste gheață sfărâmată, după care se extrage cu un amestec de clorură de metilen și apă. Stratul organic este uscat peste sulfat de magneziu, filtrat și concentrat. Produsul brut este cromatografiat pe o placă cromatotron de 4000 μ , utilizând ca eluant un amestec de 10% acetat de etil și 90% hexan pentru obținerea a 2,3 g din substanța dorită.

Etapele 2 și 3: Prepararea 4-[5-(3-etil-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamidei

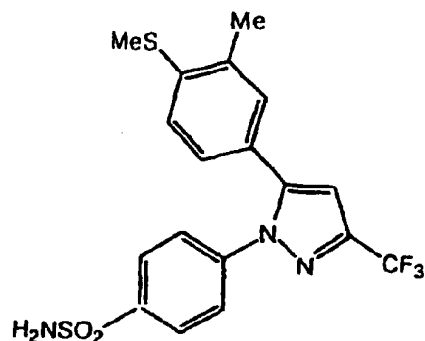
Compusul de mai sus este preparat într-un mod asemănător cu cel din exemplul 2, etapele 1 și 2.

Analiza pentru $C_{19}H_{18}N_3O_3SF_3$:

Calculat: C=53,64, H=4,26, N=9,88;

Găsit: C=53,69, H=4,36, N=9,88.

Exemplul 5. 4-[5-(3-Metil-4-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapele 1: Prepararea 2-metiltioanisolului

Iodura de metil (0,5 ml, 8,1 mmol) și carbonatul de potasiu (1,1 g, 8,1 mmol) se adaugă la o soluție de o-tiocrezol (1,0 g, 8,1 mmol) în 10 ml dimetilformamidă (DMF). Amestecul de reacție este agitat la temperatura de 50°C, timp de 4 h și turnat apoi, în hexan și apă. Stratul organic este separat, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a obține 1,1 g din substanța dorită.

RO 122672 B1

Etapele 2, 3 și 4: Prepararea 4-[5-(3-metil-4-metiltiofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei 1

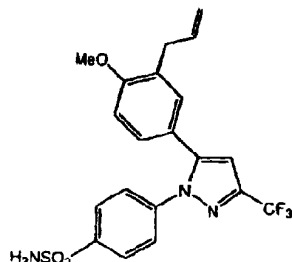
Compusul de mai sus este preparat într-un mod asemănător cu cel din exemplul 4, etapele 1, 2 și 3. 3

Analiza pentru $C_{18}H_{16}N_3O_2S_2F_3$: 5

Calculat: C=50,58, H=3,77, N=9,83;

Găsit: C=50,84, H=3,62, N=9,62. 7

Exemplul 6. 4-[5-[3-(3-Propenil)-4-metoxifenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 9



Etapa 1: Prepararea 3-alil-4-metoxiacetofenonei 17

Hidroxidul de potasiu (3,2 g, 56,8 mmol) se adaugă la o soluție de 3-alil-4-hidroxiacetofenonă (10 g, 56,8 mmol) în 125 ml de tetrahidrofuran (THF). Excesul de sulfat de dimetil se adaugă la amestecul de reacție care se agită la 50°C, timp de 16 h. Amestecul de reacție se răcește, se concentrează și se toarnă în EtOAc și apă. Stratul organic se separă și se spală cu hidroxid de sodiu diluat pentru a îndepărta materia primă nereacționată. Stratul de acetat de etil este uscat și concentrat pentru a se obține 9,2 g de 3-alil-4-metoxiacetofenonă. 19 21 23

Etapele 2 și 3: Prepararea 4-[5-[3-(3-propenil)-4-metoxifenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei 25

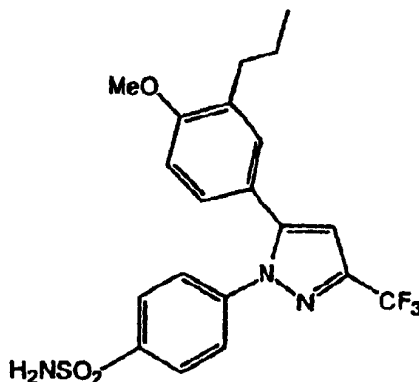
Compusul de mai sus este preparat într-un mod asemănător cu cel din exemplul 2, etapele 1 și 2. 27

Analiza pentru $C_{20}H_{18}N_3F_3O_3S$: 29

Calculat: C=54,92, H=4,15, N=9,61;

Găsit: C=54,70, H=4,12, N=9,43. 31

Exemplul 7. 4-[5-[3-Propil-4-metoxifenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 33



Etapa 1: Prepararea 3-n-propil-4-metoxiacetofenonei 45

La o soluție obținută din compusul preparat în exemplul 6, etapa 1 (3 g, 17,0 mmol) în 50 ml etanol, se adaugă o cantitate catalitică de Pd/C 4%. Amestecul de reacție este amestecat într-un vas de agitare Parr, la temperatura camerei, la 0,35 kgf/cm², timp de 0,5 h. Amestecul de reacție este filtrat și concentrat când se obțin 4 g de 3-propil-4-metoxiacetofenonă pură. 47 49

Etapele 2 și 3: Prepararea 4-[5-(3-n-propil-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

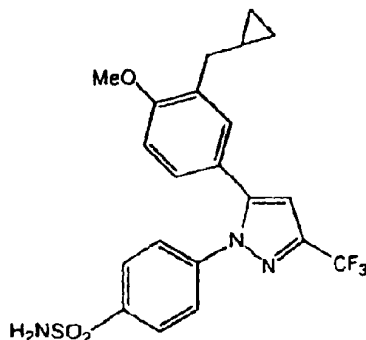
Compusul de mai sus este preparat într-un mod asemănător cu cel din exemplul 2, etapele 2 și 1.

Analiza pentru $C_{20}H_{20}N_3F_3SO_3$:

Calculat: C=54,66, H=4,59, N=9,56;

Găsit: C=54,84, H=4,65, N=9,52.

Exemplul 8. 4-[5-[3-Ciclopropilmetil-4-metoxifenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapă 1: Prepararea 3-ciclopropilmetil-4-metoxiacetofenonei

La o soluție obținută din compusul preparat în exemplul 6, etapa 1 (3g, 17,0 mmol) și catalizator $Pd(OAc)_2$ în 20 ml Et_2O , se adaugă diazometan în eter până ce se consumă materia primă. Amestecul de reacție se filtrează, se concentrează și se cromatografiază pe o placă cromatotron de 4000 μ folosind drept eluant un amestec de 20% acetat de etil și 80% hexan pentru a se obține 2,5 g din cetona dorită.

Etapele 2 și 3: Prepararea 4-[5-(3-ciclopropilmetil-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

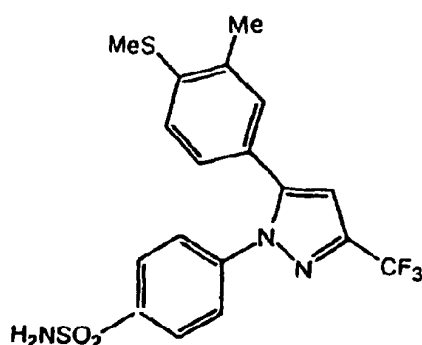
Compusul de mai sus este preparat într-un mod asemănător cu cel din exemplul 2, etapele 1 și 2.

Analiza pentru $C_{21}H_{20}N_3F_3SO_3$:

Calculat: C=55,87, H=4,47, N=9,31

Găsit: C=55,85, H=4,27, N=9,30.

Exemplul 9. 4-[4-Metil-3-nitrofenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



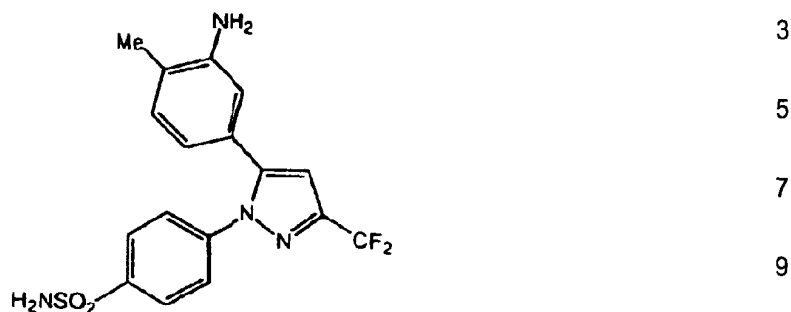
La o soluție obținută din compusul din exemplul 2 (500 mg, 1,31 mmol) în 5 ml de acid sulfuric, se adugă acid azotic (0,6 ml, 1,31 mmol), iar amestecul de reacție se agită la temperatura camerei, timp de 0,5 h. Amestecul este turnat în gheață, iar precipitatul solid se filtrează și se cromatografiază pe o placă de 4000 μ , iar ca eluant se folosește un amestec de 20% acetat de etil și 80% hexan, pentru a se obține 410 mg din compusul dorit. Analiza

pentru $C_{17}H_{13}N_4O_4SF_3$:

Calculat: C=47,89, H=3,07, N=13,14;

Găsit: C=47,86, H=2,81, N=13,15.

Exemplul 10. 4-[5-[3-Amino-4-metilfenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 1



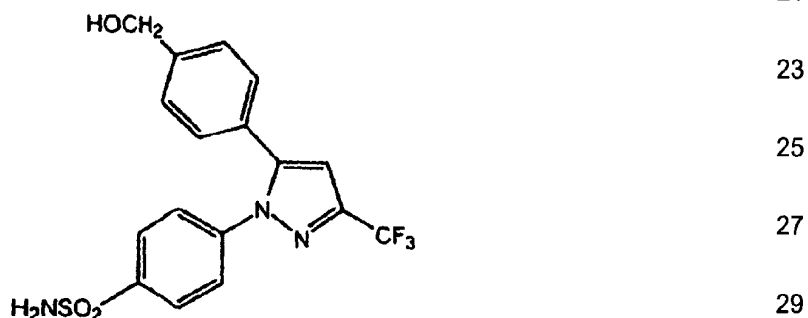
O cantitate catalitică de Pd/C 10% se adaugă la o soluție de hidrat de hidrazină (0,022 ml, 0,7 mmol) în 10 ml etanol. Amestecul de reacție se refluxează, timp de 15 min. Înainte de adăugarea compusului obținut în exemplul 9 (100 mg, 0,23 mmol), iar amestecul de reacție este refluxat încă 2 h. Amestecul se răcește, se filtrează pe filtru de Celită și se concentrează, obținându-se 100 mg din compusul dorit.

Analiza pentru $C_{17}H_{15}N_4O_2SF_3 \times 0,5 CO_2$: 17

Calculat: C=50,24, H=3,61, N=13,39; 18

Găsit: C=50,49, H=3,44, N=13,37. 19

Exemplul 11. 4-[5-[4-Hidroximetilfenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 21



Etapă 1: Prepararea 4-[5-[4-brommetilfenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei 31

Compusul obținut în exemplul 2 (1,13 g, 3,0 mmol) și N,N-bromsuccinimida (NBS, 0,64 g, 3,6 mmol) se dizolvă în 40 ml de benzen și se iradiază cu lampa de ultraviolete, timp de 3 h. Amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei și se toarnă în 50 ml de apă. Faza organică se separă, se spală cu o soluție salină și se usucă pe sulfat de magneziu ($MgSO_4$). Pirazolul brut se obține sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului. Uleiul este purificat prin cromatografiere în banda radicalului iar eluarea se efectuează cu un amestec de 30% acetat de etil și 70% hexan, pentru a se obține compusul 4-brommetil sub forma unui ulei galben care cristalizează. 39

Etapă 2: Prepararea 4-[5-[4-hidroximetilfenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei 41

Compusul brommetil din etapa 1 se dizolvă în 30 ml de acetonă și 4 ml de apă și se refluxează, timp de 120 h. Amestecul de reacție se concentrează, iar reziduul se dizolvă în 50 ml acetat de etil și se usucă pe sulfat de magneziu ($MgSO_4$). Compusul brut se obține sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului. Uleiul este purificat prin cromatografiere în banda de radicali, iar eluarea se efectuează cu un amestec de 30% acetat de etil și 70% hexan, pentru a se obține compusul dorit, solid, de culoare galbenă. 47

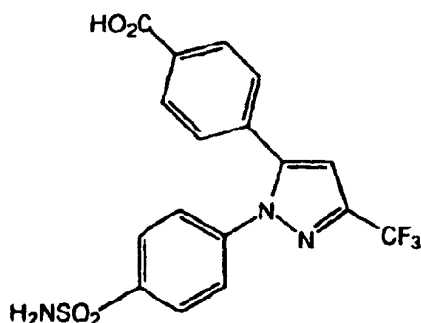
RO 122672 B1

Analiza pentru $C_{17}H_{14}N_3O_3SF_3$:

Calculat: C=51,38, H=3,55, N=10,57;

Găsit: C=51,28, H=3,59, N=10,31.

Exemplul 12. Acidul 4-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il] benzoic

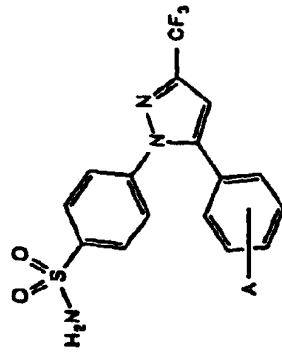


La compusul obținut în exemplul 11, în 2 ml de acetonă, se adaugă 1,33 M reactiv Jones până ce culoarea portocalie persistă. Amestecul de reacție este turnat în 20 ml de acetat de etil și în 20 ml de apă, stratul organic se separă, se spală cu o soluție saturată de bisulfid de sodiu și se usucă apoi pe sulfat de magneziu ($MgSO_4$). Produsul brut se filtrează printr-un filtru de silicagel și Celită, obținându-se compusul dorit, solid, de culoare galbenă; HRMS m/z 411,0507 (calculat pentru $C_{17}H_{12}N_3O_4SF_3$, 411,0500).

Compușii următori din tabelul 1 sunt preparați conform unor procedee similare cu cele descrise în cadrul exemplelor de la 1 la 12, cu substituirea acetofenonei corespunzătoare.

RO 122672 B1

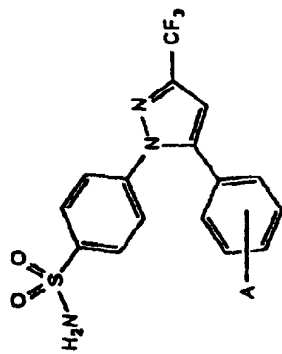
Tabelul 1



Ex.	A	P.T. (°C)	Analytic.
13	4-Br	137-139	Calc. C, 43.07; H, 2.48; N, 9.42; Br, 17.91 Obs. C, 43.01; H, 2.32; N, 9.39; Br, 17.62
14	3-Cl	154-155	Calc. C, 47.83; H, 2.76; N, 10.46; Cl, 8.82 Obs. C, 47.61; H, 2.85; N, 10.31; Cl, 8.43
15	2-Cl	159-160	Calc. C, 47.83; H, 2.76; N, 10.46 Obs. C, 47.47; H, 2.65; N, 10.31
16	4-CF ₃	144-145	Calc. C, 46.90; H, 2.55; N, 9.65 Găsit: C, 46.98; H, 2.57; N, 9.61
17	4-F	168-169	Calc. C, 49.87; H, 2.88; N, 10.90 Găsit: C, 49.83; H, 2.89; N, 10.86

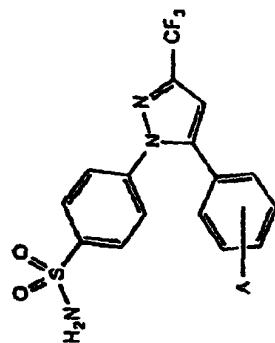
RO 122672 B1

Tabelul 1 (continuare)



Ex.	A	P.T.(°C)	Analitic
18	H	164-165	Calc. C, 52.31; H, 3.29; N, 11.43 Găsit: C, 52.14; H, 3.07; N, 11.34
19	4-OCH3	153-154	Calc. C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57 Găsit: C, 51.00; H, 3.48; N, 10.24
20	4-OCF3	101-103	Calc. C, 45.24; H, 2.46; N, 9.31 Găsit: C, 45.22; H, 2.37; N, 9.29
21	2-CH3	126-128	Calc. C, 53.54; H, 3.70; N, 11.02 Găsit: C, 53.52; H, 3.55; N, 11.06
22	2,4-di-F	127-130	M+H 404
23	2,6-di-F	178-180	M+H 404
24	4-CN	196-197.5	

RO 122672 B1

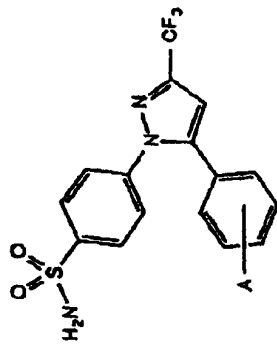


Tabelul 1 (continuare)

Ex.	A	P.T.(°C)	Analitic
25	3,4-di-Cl	145-147	Calc. C, 44.05; H, 2.31; N, 9.63; Cl, 16.25 Găsit: C, 44.00; H, 2.20; N, 9.63; Cl, 16.46
26	2,4-di-Cl	153-155	Calc.C, 43.87; H, 2.35; N, 9.59 Găsit: C, 43.78; H, 2.13; N, 9.56
27	4-NO2	169-172 (dec)	Calc. C, 46.61; H, 2.69; N, 13.59; S, 7.78 Obs.: C, 46.52; H, 2.67; N, 13.51; S, 7.84
28	2-F	165-166	Calc. C, 49.87; H, 2.88; N, 10.90 Găsit: C, 49.49; H, 2.62; N, 10.79
29	4-NH2	124-127 (dec)	HRMS: 382.0671
30	4-F, 2-CH3	170-171	Calc. C, 51.13; H, 3.28; N, 10.52 Găsit: C, 50.83, H, 2.98; N, 10.55

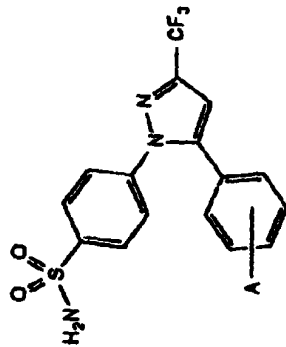
RO 122672 B1

Tabelul 1 (continuare)



Ex.	A	P.T.(°C)	Analytic
31	3-CH ₃	135-137	Calc. C, 53.54; H, 3.70; N, 11.02 Găsit: C, 53.15; H, 3.58; N, 10.96
32	4-OCH ₂ CH ₃	141-142	Calc. C, 51.43; H, 4.08; N, 9.99 Găsit: C, 51.49; H, 3.80; N, 10.08
33	4-OCH ₃ , 3,5-di-CH ₃	143-144	Calc. C, 53.64; H, 4.26; N, 9.87 Găsit: C, 53.49; H, 4.39; N, 9.64
34	3-F	143-144	Calc. C, 49.87; H, 2.88; N, 10.90 Găsit: C, 49.80; H, 2.80; N, 10.84
35	4-OCH ₃ , 3-F	155-156	Calc. C, 49.16; H, 3.15; N, 10.11 Găsit: C, 48.77; H, 2.93; N, 9.96
36	4-SCH ₃	165-166	Calc. C, 49.39; H, 3.41; N, 10.16 Găsit: C, 49.48; H, 3.46; N, 10.26

RO 122672 B1



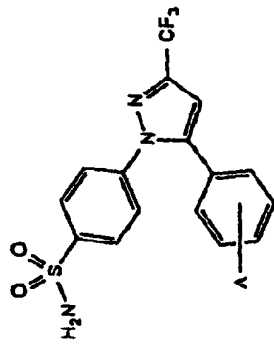
Tabelul 1 (continuare)

Ex.	A	P.T.(°C)	Analytic
37	4-Cl, 3-CH ₃	ND	Calc. C, 49.10; H, 3.15; N, 10.11 Găsit: C, 49.00; H, 3.00; N, 10.10
38	4-CH ₂ CH ₃	ND	Calc. C, 54.68; H, 4.08; N, 10.63 Găsit: C, 54.54; H, 3.73; N, 10.67
39	2,4-di-CH ₃	ND	Calc. C, 54.68; H, 4.08; N, 10.63 Găsit: C, 54.31; H, 4.32; N, 10.39
40	2-OCH ₃	167-168	Calc. C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57 Găsit: C, 51.29; H, 3.34; N, 10.52
41	4-OCH ₃ , 3-CH ₃	146-147	HRMS: 490.9595 Calc. C, 49.10; H, 3.15; N, 10.11 Găsit: C, 49.21; H, 3.17; N, 10.10
42	4-SCH ₃ , 3-Br	141-144	
43	4-CH ₃ , 3-Cl	186-190	

RO 122672 B1

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27

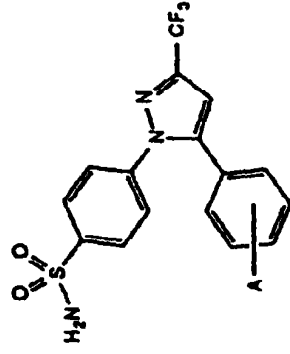
Tabelul 1 (continuare)



Ex.	A	P.T.(°C)	Analytic
44	3,4-di-OCH ₃	192-193	Calc. C, 50.58; H, 3.77; N, 9.83 Găsit: C, 50.58; H, 3.83; N, 9.72
45	4-OCH ₃ , 3-Cl	166-168	Calc. C, 47.29; H, 3.03; N, 9.73 Găsit: C, 47.21; H, 2.91; N, 9.55
46	4-OCH ₃ , 3-Cl, 5-CH ₃	ND	Calc. C, 48.49; H, 3.39; N, 9.42 Găsit: C, 48.27; H, 3.42; N, 9.22
47	2-OCH ₃ , 4-F	163-164	Calc. C, 49.16; H, 3.15; N, 10.12 Găsit: C, 49.32; H, 3.27; N, 10.18
48	2,4-di-OCH ₃	ND	Calc. C, 50.58; H, 3.77; N, 9.83 Găsit C, 50.40; H, 3.78; N, 9.83
49	4-F, 3-Cl	ND	Calc. C, 45.78; H, 2.40; N, 10.01 Găsit: C, 45.75; H, 2.34; N, 10.15

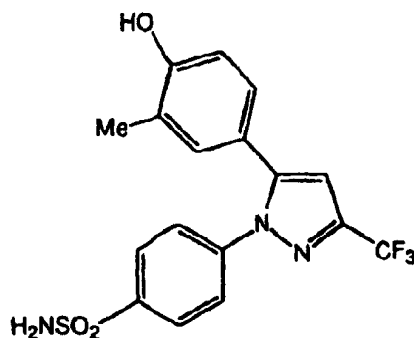
RO 122672 B1

Tabelul 1 (continuare)



Ex.	A	P.T. (°C)	Analytical
50	4-OCH ₃ , 3,5-di-F	ND	Calc. C, 47.12; H, 2.79; N, 9.70 Found: C, 46.72; H, 2.75; N, 9.54
51	4-SCH ₃ , 3-F	ND	Calc. C, 47.33; H, 3.04; N, 9.74 Found: C, 47.25; H, 3.39; N, 9.45
52	4-SCH ₃ , 3-Cl	ND	Calc. C, 45.59; H, 2.93; N, 9.38 Found: C, 45.56; H, 2.76; N, 9.52
53	4-N(CH ₃) ₂	ND	HRMS: 410.1016
54	4-N(CH ₂ CH ₃) ₂	ND	HRMS: 438.1353

Exemplul 55. 4-[5-[4-Hidroxi-3-metilfenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamidă



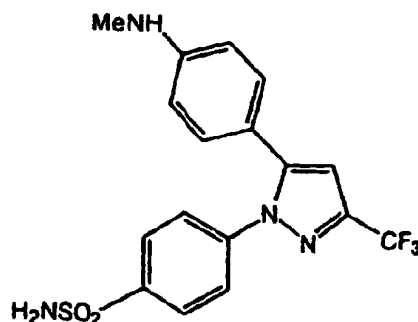
La o soluție constituită din compusul obținut în exemplul 41 (240 mg, 0,58 mmol) în 3 ml DMF, se adaugă NaSMe (205 mg, 2,9 mmol), iar amestecul se încălzește, timp de 2 h la reflux. Amestecul este răcit, turnat în acid clorhidric 0,1N și extras de 3 ori cu acetat de etil. Extractele combinate sunt uscate pe sulfat de magneziu și concentrate. Prin cromatografie rapidă folosind hexan și acetat de etil în părți egale, se obțin 31 mg din compusul dorit.

Analiza pentru $C_{17}H_{14}N_3O_3SF_3$:

Calculat: C=50,80, H=3,64, N=10,45;

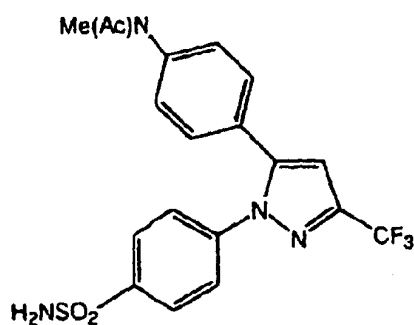
Găsit: C=50,71, H=3,47, N=10,39.

Exemplul 56. 4-[5-[4-(N-Metilamino)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamidă



La o soluție constituită din compusul obținut în exemplul 53 (431 mg, 1,1 mmol) în 10 ml metanol, se adaugă 36 mg (0,17 mmol) de clorură de ruteniu (III) hidrat și apoi 1,5 ml peroxid de hidrogen 30% (14,7 mmol), timp de peste 2 h. Amestecul de reacție se răcește prin adăugarea a 25 ml hidroxid de potasiu (KOH 1M) în metanol, iar apoi, se concentrează pentru a se obține 1,24 g produs solid de culoare brună. Produsul solid este apoi purificat pe o placă de preparare, folosind ca eluant un amestec format din 2 părți metanol, 97 părți clorură de metilen și 1 parte clorură de amoniu, când se obțin 52 mg (0,14 mmol, randament 12%) din produsul solid de culoare galbenă.

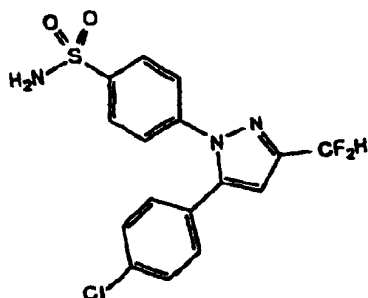
Exemplul 57. N-[4-[1-[4-(Aminosulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]-N-metil-acetamidă



RO 122672 B1

Compusul obținut în exemplul 56 (19 mg, 0,051 mmol) se tratează cu 0,03 ml de anhidridă acetică (0,32 mmol) și 0,03 ml trietilamină (0,22 mmol) în 3 ml clorură de metilen, la temperatura camerei, timp de 12 h. Amestecul de reacție este concentrat, iar reziduul este dizolvat în 10 ml acetat de etil. După spălare de 2 ori cu câte 10 ml de soluție salină, soluția se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează, obținându-se compusul dorit (18,4 mg, randament 74%) sub formă solidă, de culoare galbenă; HRMS m/e 438,0976 (calculat pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{SF}_3$ 438,0974).

Exemplul 58. 4-[5-[4-Clorfenil]-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



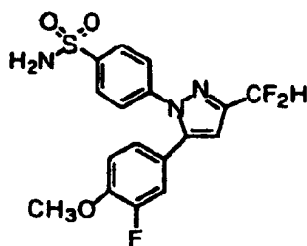
Etapa 1: Prepararea 4,4-difluor-1-[4-clorfenil]-butan-1,3-dionei

Difluoracetatul de etil (24,82 g, 200 mmol) se introduce într-un balon cu fundul rotund de 500 ml, cu 3 găuri, și se dizolvă în 200 ml eter dietilic. La soluția aflată sub agitare, se adaugă metoxid de sodiu 25% în metanol (48 ml, 219 mmol) printr-o pâlnie de adiție, timp de peste 2 min. Apoi, se dizolvă 4'-cloracetofenona (25,94 g, 200 mmol) în 50 ml eter dietilic și se adaugă la amestecul de reacție sub formă de picături, timp de peste 5 min. După ce este lăsată sub agitare peste noapte, timp de 18 h, se adaugă 250 ml HCl 1N și 250 ml eter. Stratul organic este colectat, spălat cu 250 ml soluție salină, apoi este uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat în vacuum, obținându-se 46,3 g de compus solid de culoare galbenă. Produsul solid este recristalizat din clorură de metilen și i-octan, obținându-se 31,96 g dionă (randament 69%), p.t.=65...66,5°C.

Etapa 2: Prepararea 4-[5-[4-clorfenil]-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă

Clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (1,45 g, 6,5 mmol, 1,3 echivalenți) și 4,4-difluor-1-[4-clorfenil]butan-1,3-dionă din etapa 1 (1,16 g, 5 mmol) se dizolvă în 10 ml etanol. Amestecul de reacție se încălzește la reflux și se agită, timp de 20 h. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție se concentrează în vacuum. Reziduul se preia cu 100 ml de acetat de etil, se spală cu 100 ml de apă și cu 100 ml soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează în vacuum, obținându-se 1,97 g de compus solid de culoare brun deschis, care se recristalizează din etanol și apă, obținându-se 4-[5-[4-clorfenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamida (1,6 g, randament 83%, p.t.=185...186°C).

Exemplul 59. 4-[5-[3-Fluor-4-metoxifenil]-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 3'-fluor-4'-metoxiacetofenonei

Clorura de aluminiu (80,0 g, 0,6 mol) și cloroformul (750 ml) se introduc într-un balon cu fundul rotund de 2 l, cu 3 gâturi, prevăzut cu agitator mecanic și care se răcește cu ajutorul unei băi de gheață. La soluția aflată sub agitare, se adaugă, sub formă de picături, clorură de acetyl (51,0 g, 0,65 mol), menținând temperatura între 5 și 10°C. Amestecul se agită timp de 10 min, la temperatura de 5°C, înainte de adăugare, sub formă de picături, la temperatura de 5...10°C, a 2-fluoranonului (62,6 g, 0,5 mol). Amestecul se agită la temperaturi de 0...10°C, timp de 1 h și se toarnă peste 1 l de gheață. Straturile rezultate sunt separate, iar stratul apos se extrage de 2 ori cu câte 250 ml de diclormetan. Straturile organice combinate se spală de 2 ori cu câte 150 ml de apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează în vacuum la un volum de 300 ml. Se adaugă hexanul când se formează un compus solid de culoare albă care apoi este izolat prin filtrare și se usucă la aer. Acest compus este apoi recristalizat dintr-un amestec de diclormetan și hexan, pentru a se obține 77,2 g cu un randament de 92%, p.t.=92...94°C, din compusul dorit care este folosit în etapa următoare; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 7,8 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,5 (s, 3H).

Etapă 2: Prepararea 4,4-difluor-1-(3-fluor-4-metoxifenil)butan-1,3-dionei

Difluoracetatul de etil (4,06 g, 32,7 mmoli) se introduce într-un balon Erlenmeyer și se dizolvă în 50 ml de *t*-butil metil eter. La soluția aflată sub agitare, se adaugă metoxid de sodiu 25% (7,07 g, 32,7 mmoli) apoi se adaugă 3'-fluor-4'-metoxiacetofenona obținută în etapa 1 (5,0 g, 29,7 mmol). După agitare timp de 16 h, se adaugă 50 ml acid clorhidric 1N. Stratul organic se colectează, se spală de 2 ori cu câte 50 ml de apă, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se adaugă la hexan, când se obține un compus solid de culoare cafenie (7,0 g, randament 96%); p.t.=70...72°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 8,0 (m, 3H), 7,3 (t, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,5 (t, 1H), 3,9 (s, 3H).

Etapă 3: Prepararea 4-[5-(3-fluor-4-metoxifenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

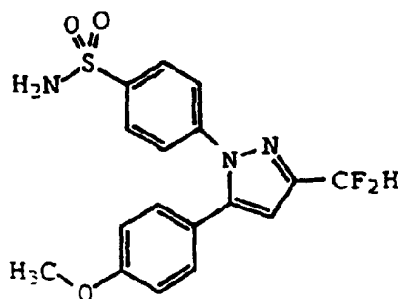
Compusul obținut în etapa 2, 4,4-difluor-1-(3-fluor-4-metoxifenil)butan-1,3-dionă (7,0 g, 28,4 mmol), se dizolvă în 150 ml etanol. La amestecul menținut sub agitare, se adaugă clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (7,4 g, 33 mmol), apoi se lasă sub agitare peste noapte, timp de 16 h. Apoi, amestecul se răcește și se adaugă apă, până ce apar încet cristale. Compusul este izolat prin filtrare și prin uscare la aer când se obține produsul dorit ca substanță solidă, de culoare cafenie deschis (9,8 g, 87%), cu p.t.=159...161°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 7,85 (d, 2H), 7,5 (m, 6H), 7,3-6,9 (m, 5H), 3,8 (s, 3H).

Analiza pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_3$:

Calculat: C=51,38, H=3,55, N=10,57;

Găsit: C=51,46, H=3,52, N=10,63.

Exemplul 60. 4-[3-(Difluormetil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă

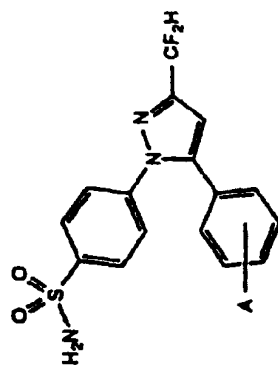


Etapă 1: Prepararea 4,4,4-trifluormetil-1-[4-metoxifenil]butan-1,3-dionei

RO 122672 B1

La o soluție aflată sub agitare, constituită din 4-metoxiacetofenonă (11,43 g,	1
76,11 mmol) și difluoracetat de etil (8,4 ml, 10,4 g, 83,72 mmol) în 300 ml eter dietilic, aflată	
într-un balon cu fundul rotund de 500 ml, se adaugă metoxid de sodiu în metanol (18,2 ml	3
soluție 25%, 79,91 mmol). Soluția devine în 30 min de culoarea lavandei închise, iar apoi se	
formează, în 1,5 h, o suspensie cenușie. Amestecul de reacție se agită timp de 60 h. Se	5
adaugă 300 ml eter dietilic la amestecul care se acidulează apoi la pH=2, cu acid clorhidric	
1N. Amestecul se trece într-o pâlnie de separare și se separă. Faza eterică se spală cu apă,	7
se usucă pe sulfat de magneziu și se filtrează. Se adaugă hexan, după care precipită o	
substanță portocalie, care este 4,4,4-trifluormetil-1-[4-metoxifenil]butan-1,3-diona (5,25 g).	9
O cantitate adițională de produs, de 3,43 g, se obține prin recristalizarea apelor mume	
concentrate din hexan;	11
^1H -RMN (CDCl_3) 400 MHz 15,58 (br s, 1H), 7,94 (d, J=8,87 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,87 Hz, 2H),	
6,49 (s, 1H), 6,00 (t, J=54,55 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).	13
<i>Etapa 2: Prepararea 4-[5-[4-metoxifenil]-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă</i>	
Un amestec de 4,4,4-trifluormetil-1-[4-metoxifenil]butan-1,3-dionă din etapa 1	15
(2,006 g, 8,79 mmol) și clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (2,065 g, 9,23 mmoli)	
dizolvat în 25 ml etanol se încălzește la reflux, timp de 16 h. Amestecul de reacție se răcește	17
apoi la temperatura camerei, se concentrează și se recristalizează din metanol, obținându-se	
4-[5-[4-metoxifenil]-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamida, sub formă de cristale	19
cafenii, pufoase (1,49 g, randament 45%, p.t.=133...135°C).	
^1H -RMN (CDCl_3) 300 MHz 7,90 (d, J = 8,863 Hz, 2H), 7,45 (d, J=8,863 Hz, 2H), 7,14 (d,	21
J=8,863 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,863 Hz, 2H), 6,77 (t, J=56,47 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,96 (br	
s, 2H), 3,83 (s, 3H).	23
RMN ¹⁹ (CDCl_3) 300 MHz-112,70 (d, J=57,9 Hz).	
Analiza pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_2$:	25
Calculat: C=53,82, H=3,99, N=11,08;	
Găsit: C=53,75, H=3,99, N=11,04.	27
Următorii compuși din tabelul 2 sunt preparați conform unor procedee similare celor	
exemplificate în exemplele 58...60, cu substituirea acetofenonei corespunzătoare.	29

RO 122672 B1

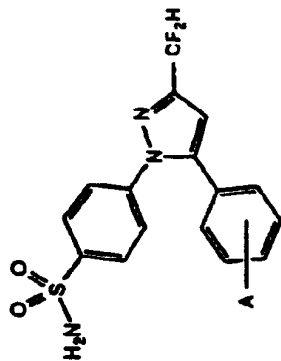


Tabelul 2

Ex.	A	P.T.(°C)	Anal.
61	4-CF ₃	202-205	M+H 418
62	4-SCH ₃	157-158	
63	4-(1-morfolino	167-171	M+ 434
64	4-CH ₃	158-159	Calc. C, 56.19; H, 4.16; N, 11.56
65	3,4-di-CH ₃	168-171	Obs. C, 56.25; H, 4.17; N, 11.61
66	4-CO ₂ CH ₃	157-158	Calc. C, 57.28; H, 4.54; N, 11.13
67	4-CONH ₂	235-236	Obs. C, 57.34; H, 4.59; N, 11.16
68	4-CO ₂ H	258-260 (dec)	Calc. C, 53.56; H, 3.09; N, 15.61
69	2-F,4-OCH ₃	138-140	Obs. C, 53.45; H, 3.11; N, 15.62
			HRMS: 393.0833
			IRMS: 394.0662
			Calc. C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57
			Obs. C, 51.14; H, 3.48; N, 10.40

RO 122672 B1

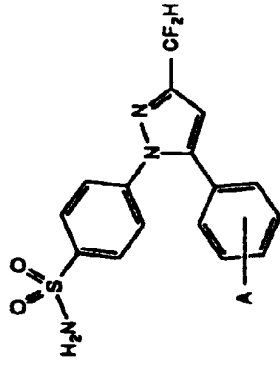
Tabelul 2 (continuare)



Ex.	A	P.T. (°C)	Anal.
70	4-CN	222-224	Calc. C, 54.54; H, 3.23; N, 14.97 Obs.: C, 54.58; H, 3.21; N, 15.06
71	3-Cl, 4-CH ₃	156-158	Calc. C, 51.32; H, 3.55; N, 10.56 Obs: C, 51.46; H, 3.53; N, 10.53
72	3-Cl, 4-OCH ₃	160	Calc. C, 49.34; H, 3.41; N, 10.15; Cl, 8.57; S, 7.75 Obs.: C, 49.41; H, 3.37; N, 10.17; Cl, 8.62; S, 7.67
73	4-Cl, 3-CH ₃	163-165	Calc. C, 51.32; H, 3.55; N, 10.56 Obs.: C, 51.42; H, 3.57; N, 10.53
74	3,4-di-OCH ₃	181-185	Calc. C, 52.81; H, 4.19; N, 10.26 Obs.: C, 52.86; H, 4.19; N, 10.20
75	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	170-173	Calc. C, 45.55; H, 2.92; N, 9.37 Obs.: C, 45.83; H, 3.05; N, 9.31

RO 122672 B1

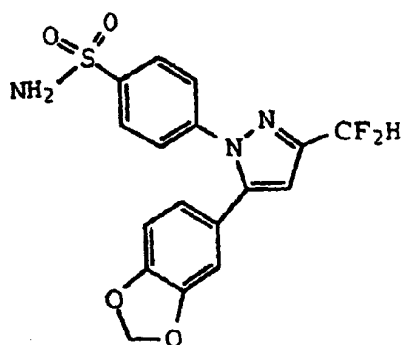
Tabelul 2 (continuare)



Ex.	A	P.T.(°C)	Anal.
76	3,5-di-F, 4-OCH ₃	149-150	Calc. C, 49.16; H, 3.15; N, 10.12 Obs.: C, 49.24; H, 3.16; N, 10.13
77	2-OCH ₃	129-132	Calc. C, 53.82; H, 3.99; N, 11.08 Obs.: C, 53.82; H, 3.97; N, 11.15 HRMS : 456.9883
78	3-Br, 4-OCH ₃	164	
79	4-SO ₂ CH ₃	209-210	
80	4-C ₆ H ₅	167-170	M+ 425
81	H	171-172	HRMS: 349.0737

RO 122672 B1

Exemplul 82. 4-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 1



Etapă 1: Prepararea 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4,4-difluorbutan-1,3-dionei

Difluoracetatul de etil (1,72 g, 11 mmol) se dizolvă în 25 ml de eter. La soluția aflată sub agitare, se adaugă metoxid de sodiu 25% (2,38 g, 11 mmol), apoi 3',4'-(metilendioxi) acetofenonă (10 mmol, 1,64 g). După agitare timp de 16 h, se adaugă 25 ml acid clorhidric 1N. Stratul organic se colectează și se spală de 2 ori cu câte 25 ml apă, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează. Diona brută se folosește în etapa următoare fără o purificare suplimentară.

Etapă 2: Prepararea 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 19

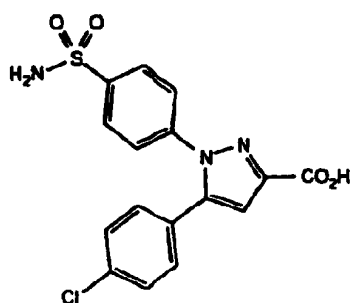
Compusul 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4,4-difluorbutan-1,3-diona din etapa 1 (2,4 g, 10 mmol) se dizolvă în 100 ml de etanol. La amestecul aflat sub agitare, se adaugă clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (2,46 g, 11 mmol) și se încălzește la temperatura de reflux, timp de 16 h. Amestecul este răcit și apoi se adaugă apă până apar cristale. Prin filtrare se obține compusul de culoare cafeniu deschis (3,3 g, randament 84%); p.t.=214...218°C; H¹-RMN (d₆-DMSO): 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,49 (br s, 2H), 7,3-6,7 (m, 5H), 6,06 (s, 2H).

Analiza pentru C₁₇H₁₃N₃O₄SF₂:

Calculat: C=51,91, H=3,33, N=10,68;

Găsit: C=51,90, H=3,25, N=10,65.

Exemplul 83. Acidul 4-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilic 33



Etapă 1: Prepararea 4-(4-clorfenil)-2,4-dioxobutanoatului de metil 41

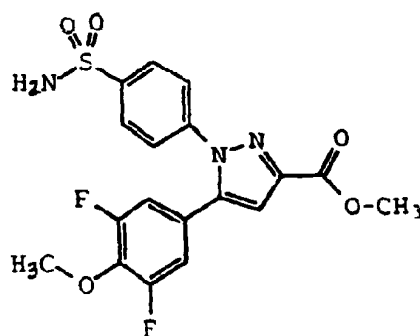
Oxalatul de dimetil (23,6 g, 200 mmol) se introduce într-un balon cu fund rotund de 500 ml cu 3 găuri și se dizolvă în 200 ml eter dietilic. La soluția aflată sub agitare, se adaugă metoxid de sodiu 25% în metanol (448 ml, 210 mmol) printr-o pâlnie de adiție, timp de peste 2 min. Apoi, se dizolvă 4'-cloracetofenona (25,94 g, 200 mmol) în 50 ml eter dietilic și se adaugă amestecul de reacție în picături, timp de peste 3 min. După agitare peste noapte, timp de 18 h, se adaugă 400 ml acid clorhidric 1N și 750 ml acetat de etil. Stratul organic se

colectează, se spală cu 350 ml soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează în vacuum, obținându-se 45,7 g produs solid de culoare galbenă. Produsul solid este recristalizat din acetat de etil și i-octan, pentru a se forma 23 g dionă (randament 48%), cu p.t.=108,5...110,5°C.

Etapă 2: Prepararea acidului 4-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilic

Clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (1,45 g, 6,5 mmol, 1,3 echivalenți) și metil-4-[4-(clor)fenil]-2,4-dioxobutanoat (1,2 g, 5 mmol) se dizolvă în 50 ml de etanol. Amestecul de reacție se încălzește la reflux și se agită timp de peste 20 h. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție se concentrează în vacuum. Reziduul se preia cu 200 ml acetat de etil și se spală cu 100 ml de apă și 100 ml de soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează în vacuum, obținându-se 1,7 g produs solid de culoare brun deschis, care este recristalizat din metanol și apă, când se formează 1,6 g de produs solid de culoare albă (randament 85%). Acest compus este dizolvat apoi în 150 ml de metanol și 75 ml hidroxid de sodiu 3N și se agită la reflux, timp de 3 h. Metanolul se îndepărtează prin vacuum, iar soluția apoasă se acidulează cu acid clorhidric concentrat. Produsul este extras apoi cu 200 ml acetat de etil, se spală cu 100 ml soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează când se obține acidul 4-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilic, 1,4 g (randament 74%), p.t.=135°C (cu descompunere).

Exemplul 84. 1-[4-(Aminosulfonil)fenil]-5-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil



Etapă 1: Prepararea 3,5-difluor-4-metoxiacetofenonei

La o suspensie aflată sub agitare, care conține clorura de aluminiu (AlCl_3) (24,05 g, 180,40 mmol) în 300 ml cloroform anhidru prin trecere pe alumină, la temperatura de 4°C, pe baie de gheață, sub atmosferă de azot, se adaugă clorură de acetyl (11,0 ml, 152,65 mmol), timp de peste 20 min. Această suspensie răcită se agită la temperatura de 0°C, timp de 30 min, apoi se adaugă sub formă de picături, 2,6-difluoranol, timp de peste 30 min. Suspensia rezultată se încălzește la temperatura camerei și se lasă sub agitare peste noapte. Amestecul de reacție se răcește prin turnarea lentă, sub agitare, a unui amestec de apă și gheață. Stratul de apă este extras de 2 ori cu câte 50 ml clorură de metilen, iar fazele organice sunt combinate și concentrate în vacuum cu formarea unui ulei clar.

Într-un balon cu fund rotund de 50 ml, se introduce uleiul obținut, la care se adaugă 25 ml de dimetilformamidă (DMF) și 15 g de carbonat de potasiu. Se adaugă apoi 6 ml iodură de metil, iar suspensia se agită la temperatura de 45°C, sub atmosferă de azot, peste noapte. Se adaugă 1 ml apă, iar amestecul se încălzește timp de încă 14 h. Amestecul de reacție brut se răcește la temperatura camerei, se diluează cu 250 ml de apă și se extrage de 3 ori cu câte 100 ml de eter dietilic. Faza eterică se spală cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu, apoi cu bisulfat de potasiu (soluție 0,1 N), se usucă pe sulfat de magneziu,

se filtrează și se concentrează în vacuum, când se obține un lichid clar. Acest lichid este distilat la 30°C, 1 mm, obținându-se astfel 12,5 g lichid clar, care este un amestec de 3,5-difluor-4-metoxiacetofenonă și 3,5-difluor-4-acetoxiacetofenonă în raport de 85:15. Randamentul este de 41%. Această cetonă este utilizată ca atare.

Etapa 2: Prepararea 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilului de metil

La o soluție aflată sub agitare, care conține 3,5-difluor-4-metoxiacetofenona din etapa 1 (6,46 g, 34,70 mmol) și oxalat de dimetil (6,15 g, 52,05 mmol) în 80 ml de metanol, se adaugă o soluție de metoxid de sodiu (13,4 ml soluție 25%, 58,95 mmol) într-o singură porțiune, iar amestecul se lasă sub agitare peste noapte. Amestecul brut se diluează cu clorură de metilen, se spală cu bisulfat de potasiu (soluție 0,1N) cu o soluție salină, apoi se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează în vacuum, obținându-se 4-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-2,4-dioxo-butanoatul de metil sub formă de produs solid de culoare albă, care se utilizează ca atare. Un amestec de 4-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-2,4-dioxobutanoat și clorhidrat de 4-sulfonamidofenilhidrazinei (7,76 g, 34,70 mmol) se dizolvă în metanol la reflux, timp de 9 h. După ce amestecul se răcește la temperatura camerei, devenind clar, apare un precipitat cristalin, care se colectează și se filtrează în vacuum, obținându-se 5,45 g (randament 37%) de 3,5-difluor-4-metoxiacetofenonă de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilat de metil ca produs solid alb, cu p.t.=185...190°C. H^1 -RMN ($CDCl_3$) 300 MHz: 7,95 (d, J = 8,86 Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,86 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

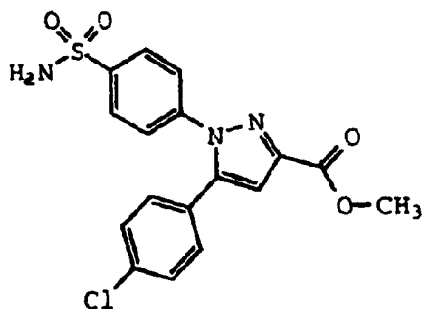
F^{19} - RMN ($CDCl_3$) 300 MHz-126,66.

Analiza pentru $C_{17}H_{13}N_3O_3SF_2$:

Calculat: C=51,06, H=3,57, N=9,92;

Găsit: C=51,06, H=3,34, N=9,99.

Exemplul 85. [1-[4-(Aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil



Etapa 1: Prepararea 4-[4-(clor)fenil]-2,4-dioxobutanoatului de metil

Oxalatul de dimetil (15,27 g, 0,129 mol) și 4'-cloracetofenona (20,0 g, 0,129 mol) se introduc într-un balon cu fund rotund de 500 ml, care este prevăzut cu un agitator magnetic, și se diluează cu 300 ml de metanol. Se adaugă într-o porțiune metoxid de sodiu 70 ml (soluție 25% în metanol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei, timp de 16 h. Amestecul devine în timp o masă insolubilă. Produsul solid este sfărâmat mecanic și apoi se adaugă acid clorhidric concentrat (70 ml), iar suspensia albă formată se agită puternic la temperatura camerei, timp de 60 min. Suspensia este răcită la 0°C și se menține, timp de 30 min. Produsul solid se filtrează, iar turta de filtrare se spală cu 100 ml apă rece. După uscare se obține 4-[4-(clor)fenil]-2,4-dioxobutanoatul de metil (16,94 g, randament de 54,4%) sub formă enolică; H^1 -RMN ($CDCl_3$) 300 MHz: 7,94 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,48 (d, J=8,66 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,48 (s, 1H).

Etapa 2: Prepararea [1-[4-aminosulfonilfenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilatului de metil

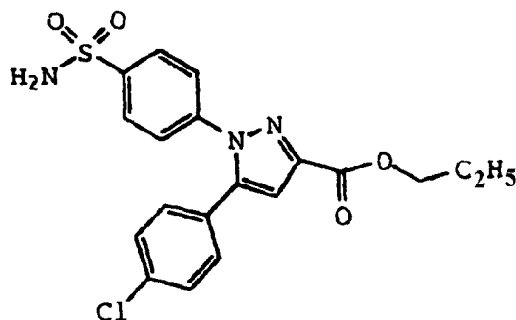
Într-un balon cu fund rotund de 100 ml, prevăzut cu agitator magnetic și gură de intrare a azotului, se încarcă 4-[4-(clor)fenil]-2,4-dioxobutanoatul de metil din etapa 1 (5,0 g, 20,78 mmol), clorhidrat de 4-sulfonilamidilfenilhidrazină (5,11 g, 22,86 mmol) și 50 ml metanol. Vasul de reacție se încălzește la reflux, unde se menține timp de 16 h. Peste noapte se formează un precipitat. Suspensia se răcește la 0°C, se menține 0,5 h, se filtrează și se spală cu apă rece, și se obține după uscare la aer, 7,91 g produs brut (randament 91%). Prin recristalizarea a 3,50 g din etanol la fierbere, se obțin 3,14 g de [1-[4-aminosulfonilfenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil (randament 91%); p.t.=227°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 300 MHz: 7,91 (d, J = 8,86 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,86 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 3,96 (s, 3H). Spectrul de masă: $\text{MH}^+ = 392$.

Analiza pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClS}$:

Calculat: C=52,11, H=3,60, N=10,72, Cl=9,05, S=8,18;

Găsit: C=52,07, H=3,57, N=10,76, Cl=9,11, S=8,27.

Exemplul 86. *[1-[4-(Aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de etil*



[1-[4-Aminosulfonilfenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilatul de metil obținut în exemplul 85 (0,10 g) se dizolvă în 10 ml etanol și se adaugă o cantitate catalitică de soluție 21% de NaOEt/EtOH. Amestecul de reacție se agită timp de 72 de h, după care se adaugă 10 ml apă. Produsul cristalizează, iar suspensia se răcește la 0°C și se menține la această temperatură timp de 30 min. Produsul se filtrează, se spală cu 5 ml de apă și se usucă, obținându-se 0,071 g produs solid de culoare albă, cu un randament de 70%. Spectrul de masă: $\text{MH}^+ = 406$.

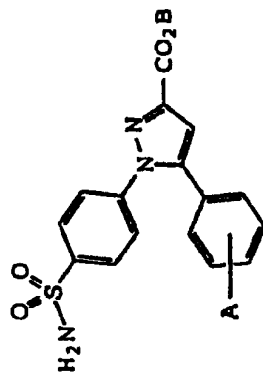
Analiza pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClS}$:

Calculat: C=53,27, H=3,97, N=10,35, Cl=8,74, S=7,90;

Găsit: C=53,04, H=4,00, N=10,27, Cl=8,69, S=7,97.

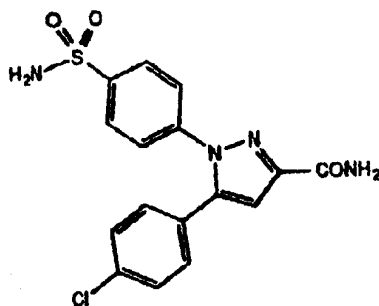
Următorii compuși din tabelul 3 sunt preparați conform unor procedee similare celor prezentate în exemplele 83...86, cu substituirea reactivilor corespunzători.

RO 122672 B1

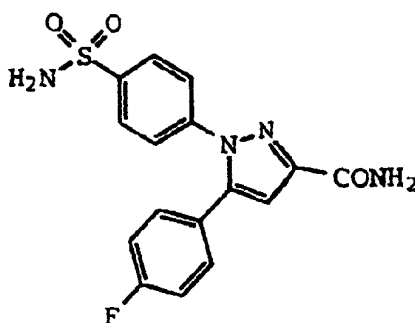


Tabelul 3

B	P.T.(°C)	Analytic
-NO2	216-220	MH+ = 403
-F	ND	Calc. C, 54.40; H, 3.76; N, 11.19; S, 8.54
		Obs. C, 54.49; H, 3.70; N, 11.25; S, 8.50
-NH2	267-269 (dec)	MH+ = 373
-Br	221-224	MH+ = 438
-OCH3	169-171	HRMS : 387.0930
-CH3	213-215	HRMS : 371.0965
-CH2CH3	219-220	Calc. C, 59.21; H, 4.97; N, 10.90
		Obs. C, 58.73; H, 4.96; N, 10.78
Cl	ND	Calc. C, 54.35; H, 4.32; N, 10.01;
		Cl, 8.44; S, 7.64
		Obs. C, 54.11; H, 4.28; N, 10.14;
		Cl, 8.54; S, 7.64
5-di-Cl	225-229	
4-OCH3		
-CH3		

Exemplul 96. 4-[4-(Aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamidă

Acidul 4-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilic din exemplul 83 (1,08 g, 2,86 mmol), HOBT (0,66 g, 4,3 mmol) și EDC (0,66 g, 3,44 mmol) se dizolvă în 20 ml dimetilformamidă (DMF) și se agită la temperatura camerei, timp de 5 min. La această soluție se adaugă hidroxid de amoniu (NH₄OH) (soluție 30%, 2,9 ml) și amestecul de reacție se agită încă 18 h. Această soluție este apoi turnată peste 200 ml de acetat de etil și 200 ml acid clorhidric 1N, se agită și se separă. Stratul organic se spală cu 150 ml soluție saturată de bicarbonat de sodiu (NaHCO₃) și cu 150 ml soluție salină, se usucă apoi pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează, pentru a se obține 0,9 de produs solid de culoare albă, care se recrystalizează din acetat de etil și i-octan, pentru a se obține 4-[4-(aminosulfonil) fenil]-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (0,85 g, randament 79%), cu p.t.=108...110°C.

Exemplul 97. [1-(Aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxamidă

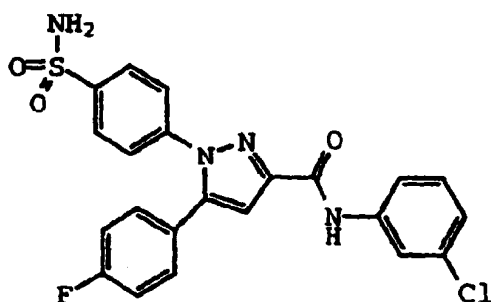
Un balon cu fund rotund de 250 ml cu 3 gâturi, echipat cu termometru, tub de barbotare a gazelor, condensator de reflux și prevăzut cu agitator magnetic, se încarcă cu [1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilat de metil obținut în exemplul 88 (3,0 g, 7,99 mmol), 100 ml metanol și o cantitate catalitică de cianură de sodiu. Amoniacul gazos anhidru se barbotează în vasul de reacție timp de 16 h, fără controlul temperaturii. Suspensia virează spre culoarea roșu închis în acest timp. În amestecul de reacție este barbotat azot anhidru la temperatura camerei, timp de 20 min, este răcit la 0°C și menținut la această temperatură, timp de 30 min. Produsul solid se filtrează și se spală cu 50 ml apă rece, iar după uscare se obțin 1,87 g (randament 65%) de [1-(aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxamidă sub forma unui produs solid de culoare albă, cu p.t.=214...216°C.

¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD/282,2 MHz): 7,64 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8,66 Hz, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,82-6,67 (m, 6H), 6,39 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (CDCl₃/CD₃OD/282,2 MHz)-112,00 (m). Spectrul de masă: MH⁺ = 361.

Analiza pentru C₁₆H₁₃N₄O₃FS:

Calculat:	C=53,33,	H=3,64,	N=15,55,	S=8,90;
Găsit:	C=53,41,	H=3,69,	N=15,52,	S=8,96.

Exemplul 98. *N*-(3-Clorfenil)-[1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazol-3-il] carboxamidă



Etapă 1: Prepararea 4-(4-fluorfenil)-2,4-dioxobutanoatului de metil

Oxalatul de dimetil (18,80 g, 0,159 mol) și 4'-fluoracetofenona (20,0 g, 0,145 mol) se încarcă într-un balon cu fundul rotund de 1000 ml și se diluează cu 400 ml de metanol. Vasul de reacție se introduce într-o baie de dezintegrare (Brasonic 1200) și apoi se adaugă 70 ml metoxid de sodiu soluție 25% în metanol, timp de peste 25 min. Amestecul de reacție este supus dezintegrării la 45°C, timp de 16 h. În acest timp, amestecul devine o masă insolubilă. Produsul solid este sfărâmat mecanic, apoi este turnat într-o soluție de acid clorhidric 1N (500 ml). Se introduce în vas agitator magnetic și suspensia albă se agită puternic la temperatura camerei, timp de peste 60 min. Suspensia se răcește la 0°C și se menține la această temperatură timp de peste 30 min. Produsul solid se filtrează, iar turta de filtrare se spală cu 100 ml de apă rece. După uscare se obține 4-(4-fluorfenil)-2,4-dicetobutanoatul de metil sub formă de enol (22,91 g, randament 70,6%); ^1H -RMN (CDCl_3 / 300 MHz): 8,03 (ddd, $J = 8,86$ Hz, $J = 8,66$ Hz, $J = 5,03$ Hz, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,86$ Hz, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,95 (s, 3H); ^{19}F -RMN (CDCl_3 /282,2 MHz)-103,9 (m).

Etapă 2: Prepararea 4-[1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazol-3-il]carboxilatului de metil

Un balon cu fund rotund de 5000 ml prevăzut cu un agitator magnetic este încărcat cu 4-(4-fluorfenil)-2,4-dioxobutanoatului de metil obținut în etapa 1 (1,00 mg, 44,61 mmol), clorhidrat de 4-sulfonamidilfenilhidrazină (10,98 g, 49,07 mmol) și 200 ml metanol. Suspensia se încălzește și se menține la temperatura de reflux, timp de 3 h, apoi se răcește la temperatura camerei. Suspensia se răcește la 0°C și la această temperatură se menține 30 min, apoi se filtrează, se spală cu 100 ml apă și se usucă, pentru a se obține 14,4 g de 4-[1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazol-3-il]carboxilat de metil cu un randament de 86% sub forma unui produs solid de culoare albă. ^1H -RMN (CDCl_3 / 300 MHz): 7,85 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,18 (ddd, $J = 8,66$ Hz, $J = 8,46$ Hz, $J = 4,85$ Hz, 2H), 7,00 (dd, $J = 8,66$ Hz, $J = 8,46$ Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,90 (s, 3H); ^{19}F -RMN (CDCl_3 / 282,2 MHz)-111,4 (m). Spectrul de masă: $\text{MH}^+ = 375$.

Analiza pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}$:

Calculat: C=54,40, H=3,76, N=11,19, S=8,54;

Găsit: C=54,49, H=3,70, N=11,25, S=8,50.

Etapă 3: Prepararea acidului [1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazol-3-il]carboxilic

Într-un balon cu fund rotund de 500 ml având un singur gât, prevăzut cu un agitator magnetic, se încarcă 4-[1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazol-3-il]carboxilat de metil obținut în etapa 2 (10,0 g, 26,64 mmol) și 200 ml tetrahidrofuran. Se adaugă 27 ml soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2,5 N și 25 ml apă, iar suspensia se încălzește la reflux menținând-o la această temperatură, timp de 16 h. Substanțele solide sunt dizolvate în acest timp. Amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei și apoi se adaugă 110 ml soluție de acid clorhidric 1N. Suspensia apoasă se extrage de 2 ori cu câte 200 ml clorură de

metilen. Soluția organică combinată se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează în vacuum obținându-se un ulei. Prin titrare cu 300 ml clorură de metilen, după filtrare și uscare se obțin 9,0 g de acid [1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilic (randament 94%) sub forma unui produs solid de culoare albă, cu p.t.=138...142°C (cu descompunere). ^1H -RMN (CDCl_3 / 300 MHz): 7,93 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,66 Hz, 2H), 7,31 (ddd, J= 8,86 Hz, J= 8,66 Hz, J=4,83 Hz, 2H), 7,11 (dd, J= 8,86 Hz, J=8,66 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H); ^{19}F -RMN (CDCl_3 / 282,2 MHz)-114,01 (m).

Etapă 4: Prepararea N-(3-clorfenil)-[1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxamidei

Un balon cu fund rotund de 100 ml având un singur gât, echipat cu un agitator magnetic, se încarcă cu acid [1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxilic obținut în etapa 3 (0,500 g, 1,38 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrat (0,206 g, 1,522 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (0,318 g, 1,66 mmol) și 30 ml N,N-dimetilformamidă. Soluția se agită la temperatura camerei, timp de 40 min, apoi se adaugă 3-cloranilină (0,154 ml, 1,453 mmol). Amestecul de reacție se menține la temperatura camerei, timp de 60 min, apoi se toarnă într-o soluție apoasă de acid citric (soluție 5%, 100 ml). Soluția apoasă este extrasă apoi de 2 ori cu câte 60 ml de acetat de etil, iar soluțiile organice combinate sunt spălate cu 60 ml soluție apoasă de acid citric, apoi de 2 ori cu câte 60 ml soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și apoi se spală de 2 ori cu câte 60 ml soluție saturată 50% de clorură de sodiu. Soluția organică se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează în vacuum când se obține un ulei: prin triturare cu 20 ml de diclormetan, după filtrare și uscare, se obțin 0,439 g (randament 67%) de N-(3-clorfenil)-[1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxamidă sub forma unui produs solid de culoare albă cu p.t.=207...212°C. ^1H -RMN (CDCl_3 / CD_3OD / 300 MHz): 8,90 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,79 (t, J=2,01 Hz, 1H), 7,46 (dd, J= 7,05 Hz, J= 2,01 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,86 Hz, 2H), 7,21-7,11 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 4H); ^{19}F -RMN (CDCl_3 / CD_3OD / 2 MHz): -111,38 (m). Spectrul de masă: $\text{MH}^+ = 470$.

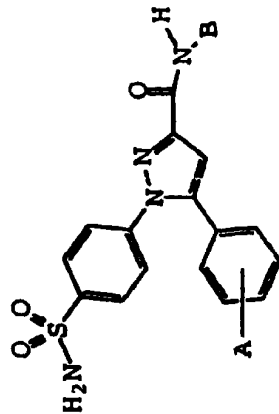
Analiza pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClFS}$:

Calculat:	C=56,11,	H=3,42,	N=11,90,	Cl=6,81,	S= 7,53;
Găsit:	C=55,95,	H=3,50,	N=11,85,	Cl=6,82,	S=7,50.

Următorii compuși din tabelul 4 sunt preparați conform unor procedee similare cu cele descrise în exemplele 96...98 cu substituirea materiei prime corespunzătoare.

RO 122672 B1

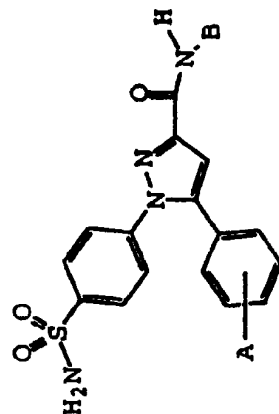
Tabelul 4



Ex.	A	B	P.T. °C	Analytic
99	4-Br	H	143-145	MH+ = 421
100	4-F	fenil	233-236	MH+ = 436
101	4-NO2	H	278-281	MH+ = 387
102	4-F	4-CH3O-fenil	209-211	MH+ = 466
103	4-F	4-CH3-fenil	222-225	MH+ = 451
104	4-F	ciclohexil-	224-227	MH+ = 442
105	4-F	3-F-fenil	227	MH+ = 454
106	4-Cl	3-F-fenil -	174-176 (dec)	MH+ = 471
107	H	H	ND	MH+ = 343
108	4-OCH3, 3-Cl	H	ND	MH+ = 408
109	4-SCH3	H	115 (dec)	HRMS : 389.0743

RO 122672 B1

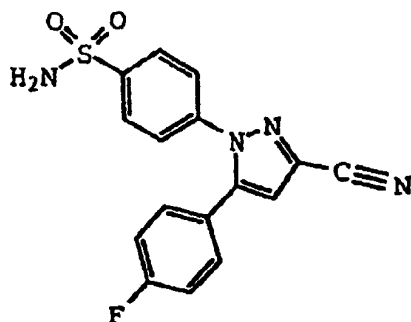
Tabelul 4 (continuare)



Ex.	A	B	P.T. °C	Analytic
110	4-OCH ₃	H	115-140	Calc. C, 54.83; H, 4.33; N, 15.04 Obs. C, 54.76; H, 4.34; N, 14.98
111	4-CH ₃	H	139-140	HRMS·H ₂ O: 356.0939
112	4-OCH ₃	-CH ₃	209	MH ⁺ = 387
113	4-Cl	glycin benzil ester	136	MH ⁺ = 525
114	4-Cl	glycin	124-130	MH ⁺ = 435
115	4-OCH ₃ , 3-Br	H	ND	M+Li = 457/459
116	4-OCH ₃ , 3,5-di-Cl	H	185 (dec)	HRMS: 440.0113

RO 122672 B1

Exemplul 117. 4-[3-cian-5-(4-Fluorfenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă



Un flacon uscat de 100 ml prevăzut cu 3 gâturi, echipat cu condensator de reflux, termometru, pâlnie de adiție pentru egalarea presiunii și prevăzut cu agitator magnetic, se încarcă 20 ml dimetilformamidă anhidră și se răcește la 0°C. Timp de peste 20 s, se adaugă clorură de oxalil (0,530 ml, 6,105 mmol), reacția fiind exotermă la 5°C. Precipitatul alb format se dizolvă în timp ce amestecul se răcește la 0°C. Amestecul se menține la 0°C, 10 min, apoi se adaugă o soluție de [1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-3-il]carboxamidă obținută în exemplul 97 în dimetilformamidă anhidră, timp de aproximativ 2 min, în timp ce soluția se agită puternic. După 15 min, se adaugă piridină (1,0 ml, 12,21 mmol) pentru răcirea amestecului. Aceasta se toarnă peste 100 ml acid clorhidric diluat și se extrage amestecul de 2 ori cu câte 75 ml acetat de etil. Soluția organică combinată se spală de 2 ori cu câte 100 ml acid clorhidric 1N și de 3 ori cu câte 100 ml soluție saturată 50% de clorură de sodiu. Soluția organică se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează în vacuum obținându-se un ulei brut. Uleiul se introduce pe o coloană de silicagel și se eluează cu acetat de etil și hexan (40% acetat de etil) pentru a se obține, după concentrarea fracțiilor convenabile, 0,66 g (randament 69%) de 4-[3-cian-5-(4-fluorfenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă sub forma unui produs solid, de culoare albă, p.t.=184...185°C. H^1 -RMN ($CDCl_3$ / 300 MHz): 7,94 (d, J = 8,86 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,86 Hz, 2H), 7,23-7,07 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 4,88 (br s, 2H); F^{19} -RMN ($CDCl_3$ / 282,2 MHz): -109,90 (m). Spectrul de masă: $MH^+ = 343$.

Analiza pentru $C_{16}H_{11}N_4O_2FS$:

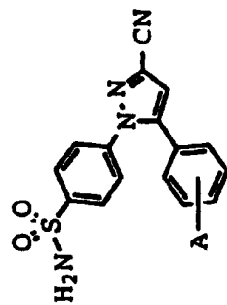
Calculat: C=56,14, H=3,24, N=16,37, S=9,36;

Găsit: C=56,19, H=3,16, N=16,39, S=9,41.

Următorii compuși din tabelul 5 sunt preparați conform unor procedee similare cu cel descris în exemplul 117 cu substituirea materiei prime corespunzătoare.

RO 122672 B1

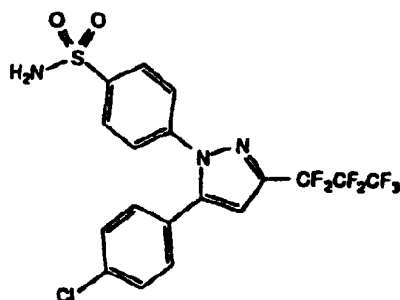
Tabelul 5



Ex.	A	P.T.(°C)	Anal.
118	4-Br	156-157	HRMS: 401.9833
119	4-Cl	142-143	
120	4-OCH ₃	ND	HRMS : 354.0774
121	4-CH ₃	90-95	HRMS: 338.0849
122	4-SCH ₃	192-193	
123	4-OCH ₃ , 3-Cl	179	MH+ = 389
124	4-OCH ₃ , 3,5-di-Cl	121-125	HRMS : 422.0051
125	4-OCH ₃ , 3-Br	213	MH+ = 433
126	4-NO ₂	230-232	MH+ = 370
127	H	ND	MH+ = 325

RO 122672 B1

Exemplul 128. 4-[5-(4-Clorfenil-3-(heptafluorpropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 1



Etapa 1: Prepararea 4,4,5,5,6,6,6-heptafluor-1-[4-(clor)fenil]hexan-1,3-dionei 11

Heptafluorbutiratul de etil (5,23 g, 21,6 mmol) se introduce într-un balon cu fundul rotund de 100 ml și se dizolvă în 20 ml eter. La soluția aflată sub agitare, se adaugă metoxid de sodiu 25% (4,85 g, 22,4 mmol) și apoi 4-cloracetofenonă (3,04 g, 19,7 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte (15,9 h) și se tratează cu 17 ml acid clorhidric 3N. Stratul organic se colectează, se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu, se concentrează în vacuum și se recrystalizează din i-octan când se formează dicetona sub forma unui produs solid de culoare albă (4,27 g, randament 62%), cu p.t.=27...30°C; ^1H -RMN (CDCl_3 /300 MHz): 15,20 (br s, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H); ^{19}F -RMN (CDCl_3 /300 MHz): -80,94 (t), -121,01 (t), -127,17 (s). Spectrul de masă: $\text{MH}^+ = 351$. 21

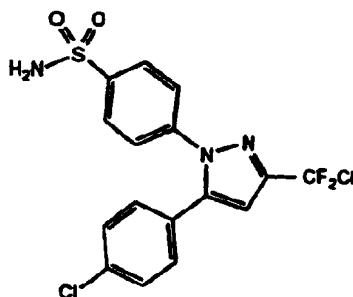
Etapa 2: Prepararea 4-[5-(4-clorfenil-3-(heptafluorpropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 23

Clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (290 mg, 1,30 mmol) se adaugă la o soluție aflată sub agitare de dicetonă obținută în etapa 1 (400 mg, 1,14 mmol) în 5 ml de etanol. Amestecul de reacție se încălzește la reflux și se agită peste noapte (23,8 h). Etanolul se îndepărtează în vacuum, iar reziduul se dizolvă în acetat de etil, se spală cu apă și cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum pentru a se obține produsul solid de culoare albă care se trece printr-o coloană de silicagel folosind drept eluant acetat de etil și o soluție de 40% de hexan și se recrystalizează dintr-un amestec acetat de etil/i-octan pentru a se obține pirazolul sub forma unui produs solid de culoare albă (0,24 g, 42%), cu p.t.=168...171°C. 31

^1H -RMN (CDCl_3 /300 MHz): 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,20 (br s, 2H); 33

^{19}F -RMN (CDCl_3 /300 MHz): -80,48 (t), -111,54 (t), -127,07 (s).

Exemplul 129. 4-[5-(4-Clorfenil)-3-(clordifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 35



Etapa 1: Prepararea 4-clor-4,4-difluor-1-[4-clorfenil]butan-1,3-dionei 45

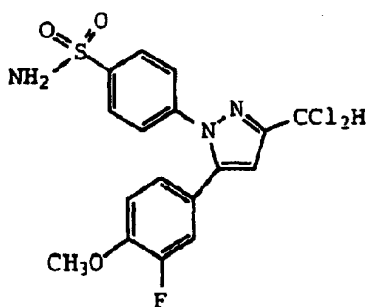
Într-un balon cu fund rotund de 100 ml se introduc 2-clor-2,2-difluoracetat de metil (4,20 g, 29 mmol) care se dizolvă în 10 ml de eter. La soluția aflată sub agitare se adaugă metoxid de sodiu 25% (6,37 g, 29 mmol), apoi 4'-cloracetofenonă (4,10 g, 26,5 mmol). Amestecul de reacție se agită peste noapte la temperatura camerei (20,4 h) apoi se toarnă 49

Într-o pâlnie de separare și se spală cu 15 ml de acid clorhidric 3N, cu 20 ml soluție salină apoi se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum după care se recrystalizează din i-octan obținându-se dicetona ca produs solid de culoare galbenă (3,78 g, randament 53%), p.t.=53...55°C. ^1H -RMN (CDCl_3 / 300 MHz): 14,80 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H); ^{19}F -RMN (CDCl_3 / 300 MHz): -66,03 (s). Spectrul de masă: $\text{MH}^+ = 267$.

Etapa 2: Prepararea 4-[5-(4-clorfenil)-3-(clordifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

Clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (1,39 g, 6,2 mmol) se adaugă la o soluție aflată sub agitare a dicetonei obținute în etapa 1 (1,43 g, 5,7 mmol) în 10 ml etanol. Amestecul de reacție se încălzește la reflux și se agită peste noapte (15,75 h). Se îndepărtează etanolul în vacuum, iar reziduul se dizolvă în acetat de etil, se spală cu apă și o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum obținând un produs solid de culoare albă care se recrystalizează din acetat de etil/i-octan pentru a forma pirazolul sub forma unui produs solid de culoare albă (0,32 g, randament 41%), p.t.=130...133°C; ^1H -RMN (CDCl_3 /300 MHz): 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, 8,7 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,13 (br s, 2H); ^{19}F -RMN (CDCl_3 / 300 MHz): -48,44 (s), $\text{M}^+ 417/419$.

Exemplul 130. 4-[3-(Diclorometil)-5-(3-fluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 3'-fluor-4'-metoxiacetofenonei

O cantitate de 80,0 g (0,6 mol) de clorură de aluminiu se introduce în 750 ml de cloroform într-un balon cu fund rotund de 2 l prevăzut cu 3 găuri și prevăzut cu un agitator mecanic, iar balonul se răcește pe o baie de gheață. La soluția aflată sub agitare, se adaugă clorură de acetil (51,0 g, 0,65 mol) sub formă de picături menținând amestecul la o temperatură cuprinsă între 5 și 10°C. Amestecul se agită timp de 10 min, la 5°C înainte de adăugarea sub formă de picături a 2-fluoranisolului (63,06 g, 0,5 mol). Amestecul de reacție se agită apoi la temperatura de 0...10°C, timp de 1 h și se toarnă peste 1 l de gheață. Straturile rezultate sunt apoi separate, stratul apos se extrage de 2 ori cu câte 250 ml de clorură de metilen. Straturile organice combinate se spală de 2 ori cu câte 150 ml apă, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează la 300 ml. Se adaugă un amestec de hexani, iar produsul obținut sub forma unui solid de culoare albă (77,2 g, randament 92%) se cristalizează din amestec; p.t.=92...94°C; ^1H -RMN (d_6 -DMSO): 7,8 (m, 2H), 7,3 (t, J=8,7 Hz, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,5 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea 4,4-diclor-1-(3-fluor-4-metoxifenil)butan-1,3-dionei

Dicloracetatul de metil (1,57 g, 11 mmol) se dizolvă în 25 ml de eter. La soluția aflată sub agitare se adaugă metoxid de sodiu 25% (2,38 g, 11 mmol) și apoi 3'-fluor-4'-metoxiacetofenona obținută în etapa 1 (1,68 g, 10 mmol). După agitare timp de 16 h, se adaugă 25 ml de acid clorhidric 1N. Stratul organic se colectează și se spală de 2 ori cu câte 25 ml apă apoi se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează. Diona brută care rezultă se folosește în etapa următoare fără o purificare suplimentară.

Etapa 3: Prepararea 4-(3-diclorometil)-5-(3-fluor-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei 1

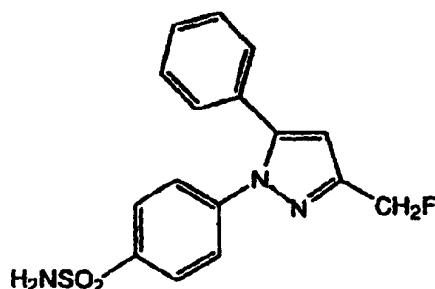
4,4-Diclor-1-(3-fluor-4-metoxifenil)butan-1,3-diona obținută în etapa 2 (2,8 g, 10 mmol) se dizolvă în 100 ml etanol. La amestecul aflat sub agitare se adaugă clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (2,46 g, 11 mmol) și se încălzește la reflux timp de 16 h. Amestecul se răcește și se adaugă apă până apar cristale. Prin filtrare se obține un produs solid de culoare cafeniu deschis (2,7 g, randament 63%); p.t.=190...193°C. ^1H -RMN (DMSO- d_6): 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,47 (br s, 2H), 7,3-7,0 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 3,85 (s, 3H). 3

Analiza pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{FSCl}_2$:

Calculat: C=47,45, H=3,28, N=9,76; 11

Găsit: C=47,68, H=3,42, N=10,04. 13

Exemplul 131. *[4-(3-Fluormetil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă* 15



Etapa 1: Prepararea 4-fenil-2,4-dioxobutanoatului de metil 23

La o soluție de oxalat de dimetil (11,81 g, 100 mmol) în 200ml eter se adaugă 24 ml metoxid de sodiu 25% în metanol, apoi se adaugă o soluție de acetofenonă (12,02 g, 100 mmol) în 20 ml eter iar amestecul se agită peste noapte la temperatura camerei. Amestecul se împarte între acid clorhidric 1N și acetat de etil (EtOAc) și stratul organic se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează obținându-se 18,4 g butanol brut. 25

Etapa 2: Prepararea 1-[[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxilatului de metil 27

Esterul este preparat din butanoatul obținut în etapa 1 folosind procedeul descris în exemplul 2, etapa 2. 29

Etapa 3: Prepararea 4-(3-hidroximetil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidei 31

La soluția esterică obținută în etapa 2 (4,0 g, 10,4 mmol) în 50 ml de tetrahidrofuran, se adaugă hidrură de litiu aluminiu (LiAlH_4) (0,592 g, 15,6 mmol) în porțiuni și amestecul se refluxează peste noapte. Amestecul de reacție se răcește se adaugă sulfat acid de sodiu (NaHSO_4) 1N și apoi se extrage de 3 ori cu eter. Extractele combinate se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează obținându-se 3,5 g alcool brut. Compusul dorit se obține prin cromatografiere rapidă folosind ca eluant un amestec de hexan și acetat de etil în părți egale. 33

Etapa 4: Prepararea 4-(3-fluormetil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidei 35

La un amestec de alcool obținut în etapa 3 (212 mg, 0,64 mmol) în 4 ml diclorometan, se adaugă trifluorură de dietilaminosulfonil (0,13 ml, 1,0 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei, timp de 3 h și se porționează între apă și diclorometan. Soluția apoasă se extrage cu diclorometan. Soluția anorganică se spală cu o soluție salină și se concentrează. Reziduul este cromatografiat pe silicagel folosind drept eluant un amestec de hexan și acetat de etil în părți egale după care se obține compusul dorit 872 mg, randament 34%, p.t.=162...163°C. 37

Analiza pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{FS}$:

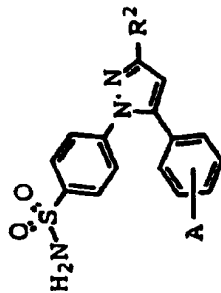
Calculat: C=58,00, H=4,26, N=12,68; 49

Găsit: C=57,95, H=4,03, N=12,58. 51

Compușii următori din tabelul 6 sunt preparați conform procedeelelor descrise în exemplele 128...131, cu substituirea acetilului și a materiei prime conținând acetatul.

RO 122672 B1

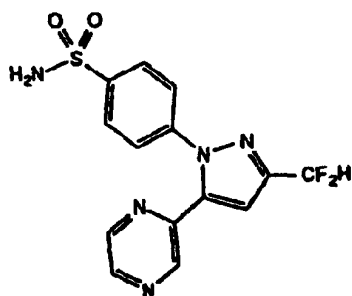
Tabelul 6



Ex.	A	R ²	P.T.(°C)	Anal.
132	4-Cl	-CF ₂ CF ₃	145.5-150	
133	4-Cl	-CH ₂ Cl	198-201	Calc. C, 50.27; H, 3.43; N, 10.99 Găsit C, 50.34; H, 3.43; N, 10.96
134	3-F, 4-OCH ₃	-CF ₂ Cl	120-124	Calc. C, 47.29; H, 3.04; N, 9.74 Găsit C, 47.28; H, 3.37; N, 9.88
135	3-F, 4-OCH ₃	-CBrF ₂	120-122	Calc. C, 42.87; H, 2.75; N, 8.82 Găsit C, 42.99; H, 3.81; N, 9.92
136	3-Cl, 4-OCH ₃	-CH ₂ Cl	ND	Calc. C, 49.53; H, 2.84; N, 8.66 Găsit C, 50.03; H, 3.81; N, 9.92

RO 122672 B1

Exemplul 137. 4-[5-(2-Pirazinil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 1



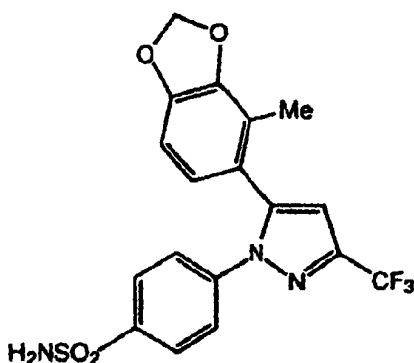
Etapa 1: Prepararea 4,4-difluor-1-(2-pirazinil)butan-1,3-dionei 11

Difluoracetatul de etil (2,23 g, 18 mmol) se introduce într-un balon cu fund rotund și se dizolvă în 10 ml de eter. La soluția aflată sub agitare se adaugă metoxid de sodiu 25% (4,68 g, 22 mmol) și apoi acetilpirazină (2,00 g, 16 mmol). După 2 h de agitare la temperatura camerei, se formează un precipitat la care se adaugă 10 ml tetrahidrofuran. Amestecul de reacție se agită încă 25,9 h apoi se tratează cu 10 ml acid clorhidric 3N. Stratul organic se colectează, se spală cu 20 ml soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum apoi se recrystalizează dintr-un amestec de clorură de metilen și i-octan pentru a se obține dicetona sub forma unui produs solid de culoare brună (2,23 g, randament 68%), p.t.=103...110°C; ¹H-RMN (CDCl₃) 300 MHz: 14,00 (br s, 1H), 9,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (dd, J=1,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,03 (t, J = 54,0 Hz, 1H). ¹⁹F-RMN (CDCl₃) 300 MHz: -127,16 (d); M + 200. 13

Etapa 2: Prepararea 4-[5-(2-pirazinil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei 23

Clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazinei (0,37 g, 1,65 mmol) se adaugă la o suspensie aflată sub agitare de dicetonă obținută în etapa 1 (0,30 g, 1,50 mmol) în 10 ml etanol. Amestecul de reacție se încălzește la reflux și se agită timp de 5,3 h. Etanolul se îndepărtează în vacuum, iar reziduul se dizolvă în acetat de etil, se spală cu 20 ml apă, 20 ml soluție salină apoi se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum obținându-se produsul solid de culoare brună (0,36 g) care se recrystalizează dintr-un amestec acetat de etil/etanol/i-octan cu obținerea pirazolului solid de culoare brună (0,20 g, randament 38%), p.t.=191...194°C. ¹H-RMN (CDCl₃) 300 MHz: 8,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (dd, J=1,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,02 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 6,73 (br s, 2H). ¹⁹F-RMN (acetona-d₆) 300 MHz: -113,67 (d); M + 351. 25

Exemplul 138. 4-[5-(4-Metil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 35



Etapa 1: Prepararea 4-metil-1,3-benzodioxolului 47

RO 122672 B1

O cantitate de 11,6 g Adogen și 7 ml dibrommetan se refluxează cu 50 ml de apă timp de 0,5 h în atmosferă de argon. Se adaugă apoi 3-metilcatehol (8,89 g, 71,6mmol), timp de peste 2 h, iar amestecul se refluxează timp de încă 1 h. Prin distilarea produsului din amestecul de reacție se obține compusul dorit sub forma unui ulei de culoare galbenă; HRMS m/e 136,0524. Calculat pentru $C_8H_8O_2$: 136,0524.

Etapa 2: Prepararea 5-acetil-4-metil-1,3-benzodioxolului (A) și 6-acetil-4-metil-1,3-benzodioxolului (B)

13,8 g de acid polifosforic și 5 ml de anhidridă acetică se încălzesc la temperatura de 45°C într-un tub de uscare cu sulfat de calciu până la lichefiere. Produsul obținut în etapa 1 se adaugă la amestecul de reacție care se agită la 45°C, timp de 4,5 h. Amestecul de reacție se răcește apoi la temperatura camerei și reacția se întrerupe prin adăugare de 150 ml de apă cu gheață. Faza apoasă se spală de 4 ori cu câte 50 ml de acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă pe sulfat de magneziu și se filtrează pentru a se obține produsul brut sub forma unui ulei de culoare roșie. Uleiul se cromatografiază pe silicagel folosind drept eluant un amestec de 10% acetat de etil și 90% hexan pentru a se obține cei 2 compuși: A și B.

A: Analiza pentru $C_{10}H_{10}O_3$:

Calculat: C=67,07, H=5,66;

Găsit: C=67,41, H=5,75.

B: MS, M+ 178.

Etapele 3 și 4: Prepararea 4-[5-(4-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

Compusul din titlu se prepară din produsul A obținut în etapa 2 folosind procedeele descrise în exemplul 2, etapele 1 și 2. Se obține un produs solid de culoare albă.

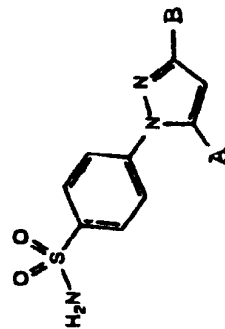
Analiza pentru $C_{18}H_{14}N_3O_4SF_3$:

Calculat: C=50,82, H=3,22, N=9,88;

Găsit: C=50,71, H=3,34, N=9,55.

Compușii din tabelul 7 sunt preparați conform procedeele descrise în exemplele 137-138 cu substituirea materiei prime corespunzătoare.

RO 122672 B1

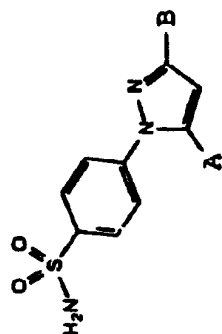


Tabelul 7

Ex.	A	B	P.T.(°C)	Anal.
139	5-bromo-2-tienil	CF ₂ H	168-169	M+Li 440/442
140	2-tienil	CF ₂ H	190-191	M+Li 367
141	5-clor-2-tienil	CF ₂ H	168-170	M+ 389/391
142	1-ciclohexenil	CF ₂ H	160-161	M+ 353.
143	1,4-benzodioxan	CF ₂ H	115-119	Calc. C, 53.06; H, 3.71; N, 10.32
				Obs. C, 52.40; H, 3.98; N, 9.96
144	4-metil - ciclohex-3-ene-1-il	CF ₂ H	164-168	HRMS: 367.1194
145	2-metil - ciclopenten-1-il	CF ₂ H	165-166	HRMS: 353.1033
146	2,5-dimetil-3-tienil	CF ₂ H	125-127	Calc. C, 50.12; H, 3.94; N, 10.96
147	2,5-dimetil-3-furil	CF ₂ H	139-142	Obs. C, 50.21; H, 3.92; N, 11.00
				Calc. C, 52.31; H, 4.12; N, 11.44
148	5-metil-2-furil	CF ₂ H	177-179	Obs. C, 52.07; H, 4.16; N, 11.37
				Calc C, 50.99; H, 3.71; N, 11.89
				Obs. C, 51.08; H, 3.68; N, 11.95

RO 122672 B1

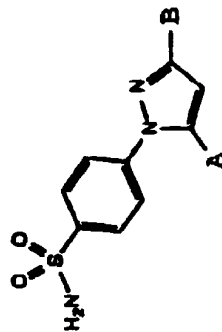
Tabelul 7 (continuare)



Ex.	A	B	P.T.(°C)	Anal.
149	4-brom-4-metil	lohex-1-il	CF ₂ H 175-178(dec)	HRMS: 448.0520
150	4-metil-ciclohex-1-il	CF ₂ H	190-192	HRMS: 369.1341
151	4-clor -4-metil-ciclohex-1-il	CF ₂ H	197-199	HRMS: 403.0958
152	3,4-dibromo-4-metil- ciclohex-1-il	CF ₂ H	172-173	
153	2-metoxi ciclohex-1-il	CF ₂ H	177-179	HRMS: 386.1357
154	2-benzofuril	CF ₂ H	215-217	Calc C, 55.52; H, 3.37; N, 10.79
155	2,5-di-cloro-3-tienil	CF ₂ H	154-156	Obs. C, 55.52; H, 3.32; N, 10.85 Calc. C, 39.63; H, 2.14; N, 9.90
156	2-benzofuril	CF ₃	227-228	Obs. C, 39.63; H, 2.13; N, 9.89 Calc. C, 53.07; H, 2.97; N, 10.31
157	5-clor -2-tienil	CF ₃	161-165	Obs. C, 53.02; H, 2.96; N, 10.39 HRMS: 406.9784

RO 122672 B1

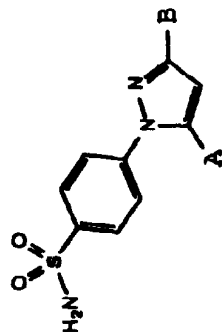
Tabelul 7 (continuare)



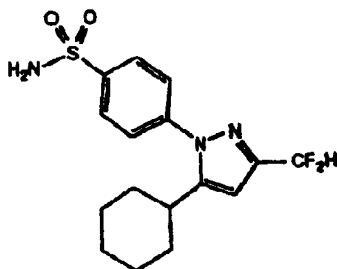
Ex.	A	B	P.T.(°C)	Anal.
158	5-bromo-2-tienil	CF3	ND	Calc: C, 37.18; H, 2.01; N, 9.29; Br, 17.67 Găsit: C, 37.25; H, 1.93; N, 9.45; Br, 17.40
159	5-indanil	CF3	118-120	Calc: C, 56.01; H, 3.96; N, 10.31 Găsit: C, 56.02; H, 4.06; N, 10.22
160	5-metiltien-2-il	CF3	188-190	Calc: C, 46.51; H, 3.12; N, 10.85 Găsit: C, 46.17; H, 3.10; N, 10.75
161	2,3-dihidrobenzofuril	CF3	152-153	Calc: C, 52.81; H, 3.45; N, 10.26 Găsit: C, 52.67; H, 3.78; N, 10.13
162	1-ciclohexenil	CF3	135-138	HRMS: 371.0918
163	6-tetrahidronaftil	CF3	143-145	Calc: C, 57.00; H, 4.31; N, 9.97 Găsit: C, 56.72; H, 4.27; N, 9.90

RO 122672 B1

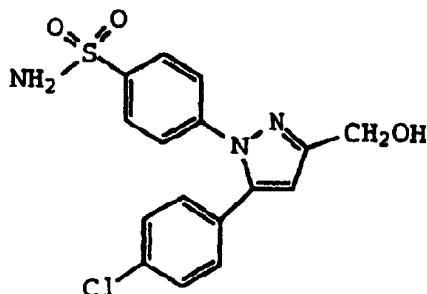
Tabelul 7 (continuare)



Ex.	A	B	P.T.(°C)	Anal.
164	3 - benzotienil	CF3	164-165	Calc. C, 51.06; H, 2.86; N, 9.92 Obs. C, 50.96; H, 2.73; N, 9.78 HRMS : 423.0855
165	3,4 - dihidrobenzopiraniil	CF3	ND	
166	stiril	CF3	166-167	Calc. C, 54.96; H, 3.59; N, 10.68 Obs. C, 54.77; H, 3.59; N, 10.47
167	4-metil-1,3-benzodioxol-6-il	CF3	ND	Calc. C, 50.82; H, 3.22; N, 9.88 Obs. C, 50.64; H, 3.35; N, 9.72
168	3 - piridil	CF3	202-204	Calc. C, 48.91; H, 3.01; N, 15.21 Obs. C, 48.97; H, 3.16; N, 14.96
169	3,4-dihidrobenzot iopiraniil	CF3	ND	Calc. C, 51.95; H, 3.67; N, 9.56 Obs. C, 51.98; H, 3.78; N, 9.48

Exemplul 170. 4-[5-(1-Ciclohexil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 1

Compusul 4-[5-(1-ciclohexenil)-3-(difluormetil)1H-pirazol-1-il]benzensulfonamida din exemplul 142 (0,31 g, 0,88 mmol) se dizolvă în 15 ml etanol la care se adaugă paladiu pe carbon 10%, iar suspensia se agită la temperatura camerei, în atmosferă de hidrogen, la 2,52 kg f/cm², timp de 18,25 h. Amestecul de reacție se filtrează printr-un strat de Celită, iar etanolul se îndepărtează în vacuum când se obține un produs solid de culoare albă care se recrystalizează dintr-un amestec clorură de metilen/i-octan (0,31 g, randament 99%); p.t.=199...203°C. H¹-RMN ((acetona-d₆) 300 MHz: 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (t, J= 55,0 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1H), 5,02 (br s, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,71-1,88 (m, 5H), 1,24-1,43 (m, 5H).

Exemplul 171. 4-[5-(4-Clorfenil)-3-hidroximetil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 19

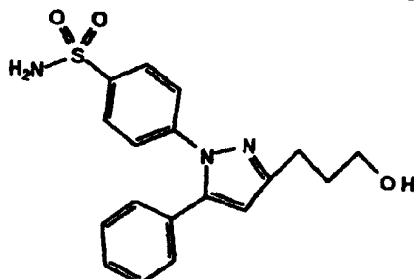
Acidul 4-(4-aminosulfonil)fenil-5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-3-carboxilic obținut în exemplul 83 (3,8 g, 10 mmol) și 100 ml tetrahidrofuran se agită la temperatura camerei, în timp ce se adaugă sub formă de picături complexul boran-tetrahidrofuran 1,0M (30 ml, 30 mmol).

Amestecul se încălzește la reflux, timp de 16 h. Soluția se răcește, iar metanolul se adaugă în picături până ce nu se mai degajă gaz. Se adaugă 100 ml acetat de etil și amestecul se spală succesiv cu acid clorhidric 1N, cu o soluție salină, cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și apă, apoi se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează. Produsul rezultat se recrystalizează dintr-un amestec de etanol și apă pentru a se obține 2,6 g produs solid, de culoare albă, cu randament 71%, p.t.=192...194°C. H¹-RMN ((DMSO-d₆ / 300 MHz): 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (br s, 2H), 7,40 (t, J= 8,7 Hz, 2 H), 7,26(d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Analiza pentru C₁₆H₁₄N₆O₂ClS:

Calculat: C=52,82, H=3,88, N=11,55;

Găsit: C=52,91, H=3,88, N=11,50.

Exemplul 172. 4-[5-Fenil-3-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă 43

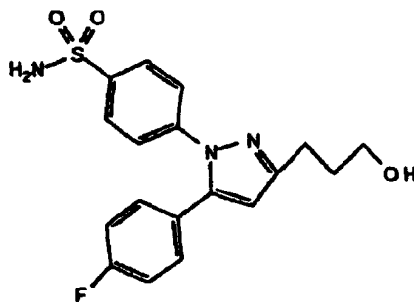
O dispersie de 60% hidrură de sodiu în ulei mineral (4,0 g, 100 mmol) se spală de 2 ori cu câte 100 ml de hexan și se usucă într-un curent de azot. Se adaugă apoi 300 ml de eter în picături și 0,25 ml etanol, apoi se introduce γ -butirolactonă (4,0 ml, 52 mmol). Amestecul se răcește la 10°C apoi se adaugă în picături timp de peste 1 h, 5,8 ml (50 mmol) de acetofenonă în 40 ml ter. Amestecul se răcește la 0°C, iar reacția se termină prin adăugarea a 5 ml etanol și apoi 100 ml sulfat de amoniu sub formă de soluție apoasă 10%. Soluția organică se separă, se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silicagel folosind drept eluant un amestec, în părți egale, de hexan și acetat de etil cu obținerea dicetonei dorite (3,4 g) sub forma unui ulei. Piridina (0,34 ml, 4,2 mmol) și dicetona (700 ml, 3,4 mmol) în 3 ml de metanol se adaugă la suspensia de clorhidrat de 4-sulfonamidofenilhidrazină (750 mg, 3,4 mmol) în 8 ml metanol. Amestecul se lasă sub agitare la 25°C peste noapte și se concentrează în vacuum. Reziduul se dizolvă în clorură de metilen, iar soluția se spală cu acid clorhidric 1N. Soluția organică se separă, se usucă și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silicagel folosind acetatul de etil când se obține pirazolul dorit sub formă solidă (435 mg).

Analiza pentru $C_{18}H_{19}N_3O_3S$:

Calculat: C=60,49, H= 5,36, N=11,75;

Găsit: C=60,22, H=5,63, N=11,54.

Exemplul 173. 4-[5-(4-Fluorfenil)-3-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



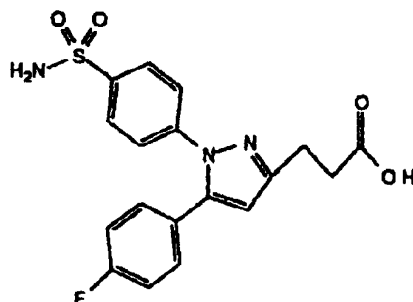
Urmând procedeul descris în exemplul 172, dar substituind 4-fluoracetofenona cu acetofenona, se obține compusul 4-[5-fenil-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamida.

Analiza pentru $C_{18}H_{18}N_3O_3SF \times 0,25 H_2O$:

Calculat: C=56,90, H=4,91, N=11,05;

Găsit: C=56,80, H=4,67, N=11,02.

Exemplul 174. Acidul 4-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol]-3-propanoic



Reactivul Jones (0,64 ml, soluție 2,67 M) se adaugă în picături la o soluție de 4-[5-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă obținută în exemplul 173 (295 mg, 0,78 mmol) în 8 ml acetonă. Amestecul se agită la 25°C, 2 h. Soluția se filtrează, iar filtratul se concentrează în vacuum. Reziduul se dizolvă în acetat de etil și se spală de 3 ori cu apă. Soluția organică se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează. Uleiul rezidual se cristalizează dintr-un amestec eter/hexan formându-se acidul dorit (149 mg), p.t.=180...182°C.

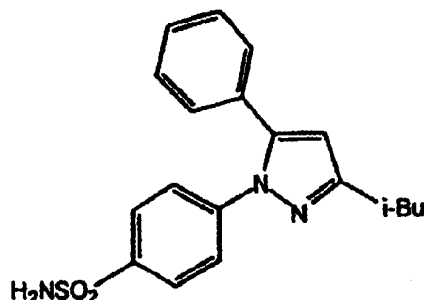
RO 122672 B1

Analiza pentru $C_{18}H_{16}N_3O_4S$:

Calculat: C=55,52, H=4,14, N=10,79;

Găsit: C=55,47, H=4,22, N=10,50.

Exemplul 175. 4-[3-*i*-Butil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 2,3-epoxi-5-metil-1-fenil-3-hexanonei

La o soluție de 5-metil-1-fenil-1-hexen-3-onă (2,0 g, 10,6 mmol) în 15 ml EtOH și 5 ml acetonă, se adaugă un amestec de 2 ml de peroxid de sodiu 30% și 1,5 ml hidroxid de sodiu 4N în picături, iar amestecul se agită la 25°C, timp de 1...3 h. Apoi, se adaugă 50 ml apă și precipitatul se filtrează și se usucă la 40°C în vacuum pentru a se obține 1,9 g epoxid sub forma unui produs solid, de culoare albă.

Analiza pentru $C_{13}H_{16}O_2 \times 0,1 H_2O$:

Calculat: C=75,77, H=7,92;

Găsit: C=75,47, H=7,56.

Etapa 2: Prepararea 4-(3-*i*-butil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidei

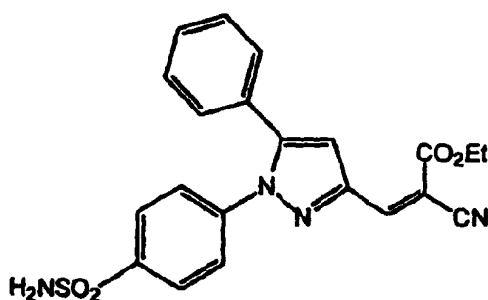
Epoxidul preparat în etapa 1 (1,26 g, 6,11 mmol) și clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (1,38 g, 6,17 mmol) se agită în 20 ml EtOH cu AcOH (0,5 ml) și amestecul se refluxează timp de 3 h, se răcește, iar reacția se încheie prin adăugare de 50 ml apă. Stratul apos se extrage de 3 ori cu câte 50 ml acetat de etil, extractele combinate se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează. Pentru a se obține compusul dorit se folosește cromatografia rapidă în care eluantul constă din 70 părți hexan și 30 părți acetat de etil, iar produsul apare sub forma unui solid de culoare albă;

Analiza pentru $C_{19}H_{21}N_3O_2S$:

Calculat: C=64,20, H=5,96, N=11,82;

Găsit: C=64,31, H=6,29, N=11,73.

Exemplul 176. 3-[1-[4-(Aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-cian-2-propenoat de etil



Etapa 1: Prepararea 4-(3-formil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidei

La o soluție de alcool preparat în exemplul 131, etapa 3, (1,1 g, 3,3 mmol) în 20 ml acetat de etil, se adaugă 5 g (60 mmol) de MnO_2 , iar amestecul se lasă sub agitare, la temperatura camerei, peste noapte. Amestecul se filtrează prin Celită, iar soluția se concentrează pentru a se obține aldehida brută.

Etapa 2: Prepararea 3-[1-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-cian-2-propenoat de etil

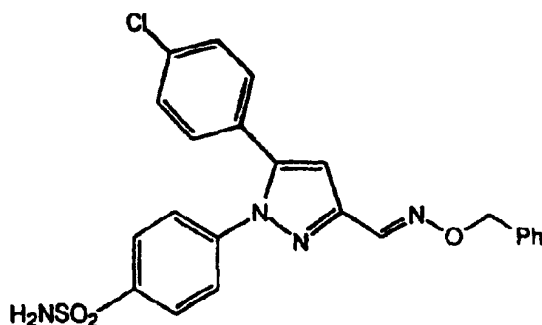
La o soluție de aldehydă obținută în etapa 1 (1,2 g, 3,6 mmol) în 18 ml benzen, se adaugă cianacetat de etil (0,38 g, 3,6 mmol), acetat de amoniu 850 mg, 0,7 mmol și acid acetic glacial (0,17 ml, 2,8 mmol). Soluția se încălzește la reflux timp de 18 h, se răcește și se împarte între apă și acetat de etil. Soluția organică se spală cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, apă și o soluție salină. Soluția organică se usucă și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silice folosind drept eluant un amestec de 40% hexan în acetat de etil pentru a se obține produsul dorit (1,0 g, randament 66%).

Analiza pentru $C_{21}H_{18}N_4O_4S$:

Calculat: C=59,82, H=4,30, N=13,22;

Găsit: C=59,70, H=4,29, N=13,26.

Exemplul 177. 4-[5-(4-Clorfenil)-3-[[fenilmetoxi]imino]metil]-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfonamidă



La o suspensie de 220 mg (0,58 mmol) de 4[5-(4-clorfenil)-3-formil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă preparată în modul descris în exemplul 176, etapa 1, în 3 ml diclormetan, se adaugă piridină (0,12 ml, 1,3 mmol) și clorhidrat de *o*-benzilhidroxilamină (110 mg, 0,68 mmol), iar amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 18 h. Amestecul se împarte între soluția tampon cu pH=7 și diclormetan, iar stratul organic se spală cu apă, se usucă și se concentrează. Cromatografia rapidă pe silicagel folosind drept eluent 2 părți hexan și 1 parte acetat de etil conducând la obținerea produsului dorit (151 mg, randament 56%), p.t.= 158...159°C.

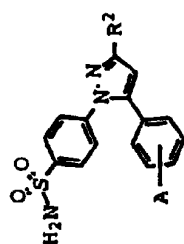
Analiza pentru $C_{23}H_{19}N_4O_3S \times 0,25 H_2O$:

Calculat: C=58,59, H=4,17, N=11,88;

Găsit: C=58,43, H=4,03, N=11,85.

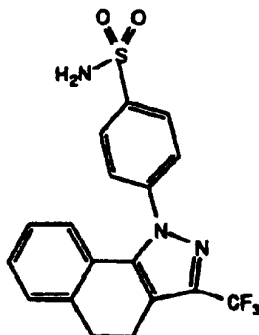
Compușii din tabelul 8 sunt preparați conform procedeele descrise în exemplele 171-177 cu substituirea materiei prime corespunzătoare.

Tabelul 8



Ex.	A	R ²	P.T.(°C)	Anal.
178	H	-CH ₂ OH	183-184	HRMS: 329.0845
179	4-OCH ₃	-CH ₂ OH	140-142	Calc. C, 56.81; H, 4.77; N, 11.69 Găsit: C, 56.92; H, 4.76; N, 11.64
180	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	-CH ₂ OH	191-193	HRMS 427.0199
181	3-Cl, 4-OCH ₃	-CH ₂ OH	ND	Calc. C, 51.84; H, 4.09; N, 10.67 Cl, 9.00; S, 8.14 Găsit: C, 51.77; H, 4.02; N, 10.73; Cl, 9.11; S, 8.03
182	4-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ OH	178-179	
183	4-Cl	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	156-159	
184	4-Cl	-CH ₂ CONH ₂	198-200	
185	H	-CH ₃	ND	Calc. C, 60.46; H, 5.07; N, 13.21 Găsit: C, 60.48; H, 4.95; N, 13.19
186	4-Cl	-CH ₂ CN	212-214	Calc. C, 54.77; H, 3.51; N, 15.03 Găsit: C, 54.94; H, 3.61; N, 14.88

Exemplul 187. 4-[4,5-Dihidro-3-(trifluormetil)-1H-benz[g]indazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 2-trifluoracetil-1-tetralonei

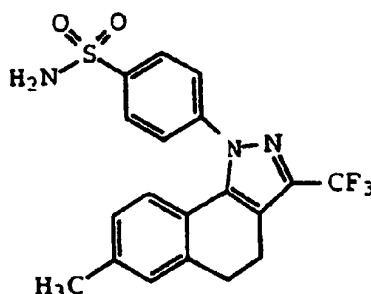
Un balon cu fundul rotund de 250 ml cu un singur gât, echipat cu un condensator de reflux, gură de admisie a azotului și prevăzut cu un agitator magnetic, se încarcă cu trifluoracetat de etil (28,4 g, 0,2 mol) și 75 ml eter. La această soluție se adaugă 48 ml soluție 25% de metoxid de sodiu în metanol (0,21 mmol). O soluție de 1-tetralonă (29,2 g, 0,2 mol) în 50 ml eter se adaugă timp de peste 5 min. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei, timp de 14 h și se diluează cu 100 ml acid clorhidric 3N. Fazele se separă, iar stratul organic se spală cu acid clorhidric 3N și cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează în vacuum. Reziduul este preluat cu 70 ml amestec fierbinte de etanol/apă și se răcește la temperatura camerei când apar cristale de 2-trifluoracetil-1-tetralonă care se izolează prin filtrare și uscare la aer, obținându-se compusul pur (32 g, randament 81%); p.t. = 48...49°C. ^1H -RMN (CDCl_3 , δ 2,8 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 7,2 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,36 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,98 (m, 1H). ^{19}F -RMN CDCl_3 δ -72,0. EI GC-MS $M^+ = 242$.

Etapa 2: Prepararea 4-[4,5-dihidro-3-(trifluormetil)-1H-benz[g]indazol-1-il]benzensulfonamidei

Un balon cu fund rotund de 100 ml cu un singur gât, echipat cu un condensator cu reflux, gură de admisie a azotului și agitare magnetică, se încarcă cu 2-trifluoracetil-1-tetralonă din etapa 1 (1,21 g, 5,0 mmol), clorhidrat de 4-sulfonamidofenilhidrazină (1,12 g, 5,0 mmol) și 25 ml etanol. Soluția se încălzește la reflux, timp de 15 h și se concentrează în vacuum. Reziduul se dizolvă în acetat de etil, se spală cu apă și cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează în vacuum. Reziduul se recrystalizează dintr-un amestec de acetat de etil și i-octan când se obțin 1,49 g de produs pur cu un randament de 71%, p.t. = 257...258°C.

^1H -RMN($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 4:1) δ 2,7 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 6,6 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,92 (m, 2H); ^{19}F -RMN (CDCl_3) δ -6250. FAB-MS $M+H = 394$.

Exemplul 188. 4-[4,5-Dihidro-7-metil-3-(trifluormetil)-1H-benz[g]indazol-1-il]benzen-sulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 6-metil-2-(trifluoracetil)-tetralonei

Trifluoracetatul de etil (5,33 g, 37,5 mmol) se dizolvă în 50 ml eter și se tratează cu soluție 25% de metoxid de sodiu în metanol (9,92 g, 45,9 mmol), apoi cu 6-metiltetralonă (5,94 g, 37,1 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 6,1 h, apoi se tratează cu 20 ml de HCl 3N. Stratul organic se colectează, se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum, obținându-se 8,09 g de ulei de culoare brună care se utilizează în etapa următoare fără o purificare suplimentară.

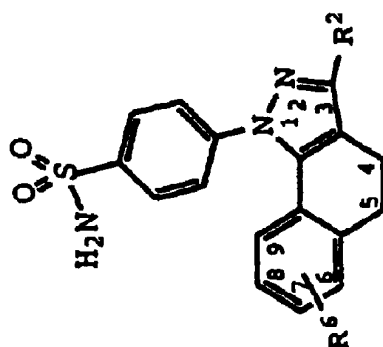
Etapa 2: Prepararea 4-[4,5-dihidro-7-metil-3-(trifluormetil)-1H-benz[g]indazol-1-il]benzen-sulfonamidei

Clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (1,80 g, 8,0 mmol) se adaugă la soluția aflată sub agitare conținând dicetona din etapa 1 (1,86 g, 7,3 mmol) în 10 ml etanol. Amestecul de reacție se încălzește la reflux și se agită timp de 14,8 h. Amestecul de reacție se răcește și se filtrează. Filtratul se concentrează în vacuum, se dizolvă în acetat de etil, se spală cu apă și cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu și se reconcentrează în

vacuum pentru a se obține pirazolul sub forma unui produs solid de culoare brună (1,90 g, randament 64%), p.t.=215...218°C. ^1H -RMN (acetonă- d_6) 300 MHz: 8,10 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,79 (br s, 2H), 6,88 (d, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H). ^{19}F -RMN (acetonă- d_6) 282 MHz-62,46. Spectrul de masă de înaltă rezoluție calculat pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 408,0994; găsit: 408,0989.

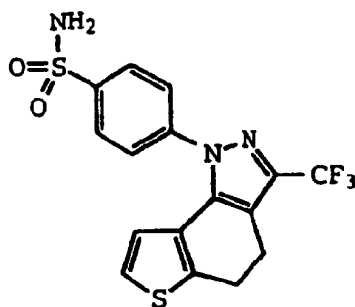
Următorii compuși din tabelul 9 se prepară conform procedeele descrise în exemplele 187...188, cu substituirea esterului corespunzător.

Tabelul 9



Ex.	R ²	R ⁶	P.T. (°C)	Anal.
189	-CHF ₂	6-OCH ₃	275-277	HRMS: 405.0961
190	-CHF ₂	7-CH ₃	240-241	HRMS: 390.1122
191	-CF ₃	6,8-CH ₃	284-288	HRMS: 422.1089
192	-CF ₃	7-OCH ₃	277-278	HRMS: 423.0838
193	-CF ₃	7,8-OCH ₃	269-275	HRMS: 453.1011
194	-CHF ₂	7-OCH ₃	256-257	
195	-CO ₂ CH ₃	7-OCH ₃	274-276	HRMS: 414.1117

Exemplul 196. 4-[4,5-Dihidro-3-(trifuormetil)-1H-tieno[3,2-g]indazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapă 1: Prepararea 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidrotianaftenei

Acidul 4-(2-tienil)butiric (28,42 g, 167 mmol) se introduce într-un balon cu fund rotund împreună cu 30 ml anhidridă acetică și cu 0,6 ml acid fosforic, încălzindu-se la reflux, timp de 3,2 h. Amestecul de reacție se toarnă peste 100 ml apă, se extrage cu acetat de etil, se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum formându-se 22,60 g de ulei de culoare brună care se distilă în vacuum cu formarea a 22,60 g de ulei de culoare brună care se distilă în vacuum, la 1 mm Hg și o temperatură de 107...115°C obținându-se un produs solid de culoare albă (13,08 g, randament 51%), p.t.=34...40°C. ^1H -RMN (CDCl_3) 300 MHz: 7,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,13 (m, 2H). M + H = 153.

Etapă 2: Prepararea 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidro-5-(trifluoracetil)-tianaftenei

Trifluoracetatul de etil (11,81 g, 83,1 mmol) se dizolvă în 50 ml de eter și se tratează cu o soluție de metoxid de sodiu sub formă de soluție 25% în metanol (18,35 g, 84,9 mmol), apoi compusul 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidrotianaftena obținută în etapa 1 (12,57 g, 82,6 mmol) se dizolvă în 25 ml eter. Amestecul de reacție se agită timp de 69,4 h, la temperatura camerei apoi, se tratează cu 40 ml de acid clorhidric 3N. Stratul organic se colectează, se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum când se obține un produs solid de culoare brună care se recrystalizează, apoi dintr-un amestec de eter și hexan când se formează dicetona în cantitate de 10,77 g cu un randament de 52% care se prezintă sub formă de cristale aciculare de culoare brună, p.t.=54...64°C. ^1H -RMN (CDCl_3) 300 MHz: 15,80 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,91 (m, 2H). ^{19}F -RMN (CDCl_3) 282 MHz -70,37 (s). M + H = 249.

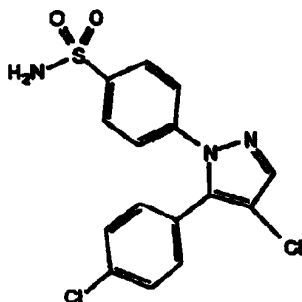
Etapă 3: Prepararea 4-[4,5-dihidro-3-(trifuormetil)-1H-tieno[3,2-g]indazol-1-il]benzensulfonamidei

Clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (2,36 g, 10,6 mmol) se adaugă la soluția aflată sub agitare conținând dicetona din etapa 2 (2,24 g, 9,0 mmol) în 20 ml etanol. Amestecul de reacție se încălzește la temperatura de reflux și se agită, timp de 14,7 h.

Amestecul de reacție se filtrează, se spală cu etanol și apă pentru a se obține pirazolul sub forma unui produs solid de culoare albă, în cantitate de 2,69 g, cu un randament de 75%, cu p.t.=288...290°C. ^1H -RMN (acetona- d_6) 300 MHz: 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,81 (br s, 2H), 6,59 (s, J = 8,7 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H). ^{19}F -RMN (acetona- d_6) 282 MHz-62,46 (s). Spectrul de masă de înaltă rezoluție, calculat pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: 399,0323; găsit:399,0280.

RO 122672 B1

Exemplul 197. 4-[5-(4-Clorfenil)-4-clor-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 3-[4-(clor)fenil]-propan-1,3-dionei

Formiatul de etil (8,15 g, 0,11 mol) și 4'-cloracetofenona (15,4 g, 0,1 mol) se amestecă în 150 ml eter, la temperatura camerei. Se adaugă în picături soluție de 25% metoxid de sodiu (23,77 g, 0,11 mol). Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 16 h și apoi, se tratează cu 150 ml HCl 1N. Fazele se separă iar soluția eterică se spală cu o soluție salină, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează în vacuum obținându-se 18,3 g ulei de culoare galbenă. Amestecul brut rezultat se utilizează în etapa următoare fără o purificare suplimentară.

Etapa 2: Prepararea 4-[5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

3-[4-(Clor)fenil]-propan-1,3-diona obținută în etapa 1 (18,3 g, 0,1 mol) și clorhidratul de 4-sulfonamidofenilhidrazină (22,4 g, 0,1 mol) se dizolvă în 150 ml etanol și se încălzesc la reflux timp de 16 h. Soluția se răcește la temperatura camerei, se diluează cu 100 ml apă și, prin repaus, se formează cristale de pirazol care se izolează prin filtrare obținându-se 8,4 g de produs solid, de culoare albă, cu un randament de 25%, cu p.t.=185...187°C. ^1H -RMN (CDCl_3 /300 MHz): 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,93 (br s, 2H).

Analiza pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$:

Calculat: C=53,97, H=3,62, N=12,59;

Găsit: C=54,08, H=3,57, N=12,64.

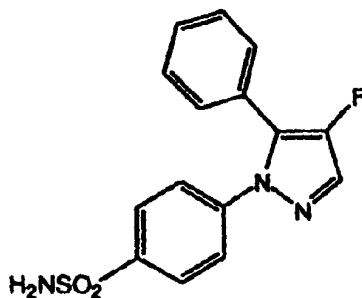
Etapa 3: Prepararea 4-[5-(4-clorfenil)-4-clor-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă

Compusul 4-[5-(4-clorfenil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă obținut în etapa 2 (3,0 g, 9 mmol) dizolvat în 50 ml de acid acetic și în 9 ml de clor 1M în acid acetic adăugat în picături formează amestecul de reacție și se agită timp de 16 h, apoi se adaugă lent o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu până ce amestecul devine neutru prin testul hârtiei de turnesol. Amestecul de reacție se extrage apoi de 3 ori cu câte 50 ml de acetat de etil apoi extractele se combină și se spală cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează. Produsul rezultat este recristalizat din i-propanol după care se obțin 2,6 g de produs solid de culoare albă, cu un randament de 78%, având un p.t.=168...171°C (cu descompunere). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$ /300 MHz): 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (br s, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Analiza pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}_2$:

Calculat: C=48,93, H=3,01, N=11,41;

Găsit: C=49,01, H=2,97, N=11,41.

Exemplul 198. 4-[4-Fluor-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă**Etapă 1: Prepararea 2-fluoracetofenonei**

La o soluție constituită din 2-hidroxiacetofenonă (2,5 g, 18,4 mmol) în 100 ml clorură de metilen la -78°C , se adaugă anhidridă triflică (10 g, 35,4 mmol), apoi 2,6-lutidină (4,1 ml, 35,4 mmol), iar amestecul se agită la -78°C timp de 50 min. Amestecul se toarnă în clorură de metilen și apă, iar stratul de clorură de metilen se separă, se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează formând un produs solid de culoare piersicii. La soluția care conține produsul brut de triflat în 100 ml tetrahidrofuran, se adaugă 35 ml fluorură de tetrabutilamoniu 1N în tetrahidrofuran. Amestecul se refluxează timp de 15 min, se răcește și se toarnă în eter și apă. Stratul eteric se separă, se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează. Prin cromatografie rapidă pe silicagel și folosind drept eluant un amestec format din 20 părți hexan și 1 parte acetat de etil, se obține α -fluoracetona (0,852 g, cu randament de 33,5%).

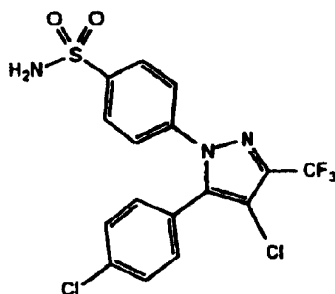
Etapă 2: Prepararea 4-(4-fluor-5-fenil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă

O soluție de 2-fluoracetona (20 mg, 1,45 mmol) în 2 ml dimetilformamidă-dimetil-acetal, se refluxează timp de 18 h. Amestecul se răcește și se concentrează obținându-se enaminocetona. Fără o purificare suplimentară, enaminocetona se tratează cu clorhidrat de 4-sulfonamidofenilhidrazină (0,34 g, 1,52 mmol) în 10 ml etanol la temperatura de reflux, timp de 17 h. Amestecul se răcește, se filtrează și filtratul se concentrează obținându-se un cauciuc de culoare galbenă. Prin cromatografia rapidă folosind gradientul format din 5 până la 2 părți hexan și 1 parte acetat de etil se obțin 0,11 g de produs solid de culoare galbenă. Prin recristalizare dintr-un amestec de eter și hexan se obține un produs solid de culoare galben pal cu p.t.= $194\ldots 195^{\circ}\text{C}$.

Analiza pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF} \times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculat: C=56,14, H=3,89, N=13,09;

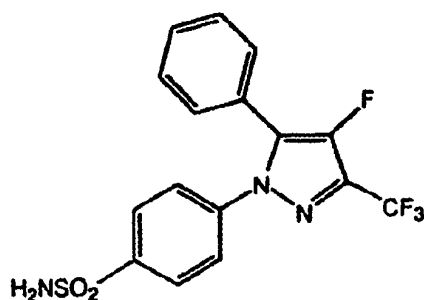
Găsit: C=55,99, H=3,65, N=12,92.

Exemplul 199. 4-[5-(4-Clorfenil)-3-(trifluormetil)-4-clor-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă

Un balon cu fund rotund de 100 ml cu trei gâturi, echipat cu condensator de reflux, tub de dispersie a gazelor și prevăzut cu agitare magnetică, se încarcă cu 4-[5-(4-clorfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă obținută în exemplul 1 (500 mg, 1,2 mmol) și 50 ml acid acetic glacial. Soluția se agită la temperatura camerei și se tratează cu un curent

de clor gazos timp de 15 min. Soluția este apoi agitată la temperatura camerei timp de 1,25 h și apoi se diluează cu 100 ml apă. Soluția este extrasă de 3 ori cu eter iar faza eterică combinată se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează în vacuum când se obține un produs solid de culoare albă care se recristalizează dintr-un amestec de eter/eter de petrol pentru a se obține 390 mg de 4-[5-(4-clorfenil)-3-(trifluormetil)-4-clor-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă, cu p.t.=180...182°C, cu randament de 75%. ^1H -RMN (CDCl_3 /300 MHz): 7,97 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,25 (d, J=6,6 Hz, 2H), 5,78 (br s, 2H).

Exemplul 200. 4-[4-Fluor-5-fenil-3-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 4,4,4-trifluor-1-fenil-butan-1,3-dionei

La o soluție constituită din 2-fluoracetofenonă obținută în exemplul 198 (0,48 g, 3,4 mmol) în 25 ml tetrahidrofuran se adaugă la -78°C 4 ml de bis(trimetilsilil)amidă de litiu 1N, iar amestecul se agită la -78°C, timp de 45 min. Se adaugă apoi 1-(trifluoracetil)imidazol (0,65 ml, 5,7 mmol), iar amestecul se agită la -78°C, timp de 30 min și apoi la 0°C, timp de 30 min. Reacția se încheie prin turnare de acid clorhidric 0,5 N după care amestecul se toarnă în eter și apă, iar stratul eteric se separă, se spală cu o soluție salină, se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează. Prin cromatografia rapidă pe silicagel folosind un eluant de 10:1 până la 4:1 un amestec format din hexan și acetat de etil, se obține 1,3-dicetona (0,34 g, cu randament de 43%).

Etapa 2: Prepararea 4-(4-fluor-5-fenil-3-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă

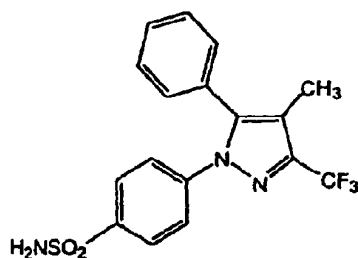
Dicetona obținută în etapa 1 (0,34 g, 1,45 mmol) se tratează cu clorhidrat de 4-sulfonamidofenilhidrazină (0,35 g, 1,56 mmol) în 15 ml etanol și se refluxează timp de 15 h. Amestecul se răcește, se filtrează, iar filtratul se concentrează obținându-se un produs sub forma unui cauciuc de culoare galbenă. Prin cromatografia rapidă folosind drept eluant un amestec format din 3 părți hexan și 1 parte acetat de etil se obțin 0,28 g de produs solid de culoare galbenă. Prin recristalizare dintr-un amestec de clorură de metilen și hexan se obține un produs solid de culoare galben pai.

Analiza pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_4$:

Calculat: C=49,87, H=2,88, N=10,90;

Găsit: C=49,79, H=2,88, N=10,81.

Exemplul 201. 4-[4-Metil-5-fenil-3-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 2-metil-1-fenil-4,4,4-trifluorbutan-1,3-dionei

La o soluție constituită din propiofenonă (965 mg, 7,2 mmol) în 20 ml tetrahidrofuran la -78°C, se adaugă bis(trimetilsilil)amidă de sodiu (7,9 ml soluție 1M în tetrahidrofuran). Soluția se menține la -78°C, timp de 0,5 h și apoi se încălzește la -20°C, timp de peste 1 h. Soluția se răcește la -78°C, după care se adaugă cu ajutorul unei canule 1-(trifluoracetil)imidazol (1,5 g, 9,1 mmol) în 4 ml tetrahidrofuran. Soluția se încălzește apoi la temperatura camerei și se lasă sub agitare peste noapte. Amestecul se împarte între acid clorhidric 1N și eter. Soluția organică se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează obținându-se dicetona brută (1,9 g).

Etapă 2: Prepararea 4-(4-metil-5-fenil-3-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamidă

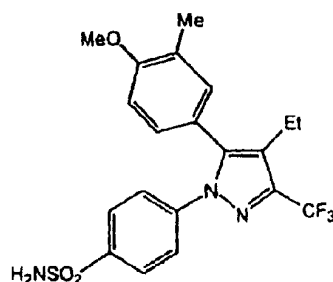
Dicetona obținută în etapa 1 se dizolvă în 25 ml etanol și se adaugă clorhidrat de 4-sulfonamidofenilhidrazină (2,0 g, 9,0 mmol). Amestecul se încălzește la temperatura de reflux, timp de 19 h. Substanțele volatile se îndepărtează în vacuum și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Soluția organică se spală cu apă și cu o soluție salină, apoi se usucă și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silicagel folosind drept eluant un amestec format din 2 părți hexan și 1 parte acetat de etil când se obțin 1,52 g g de pirazol, cu randament de 49%, având p.t.=145...146°C.

Analiza pentru $C_{17}H_{14}N_3O_2SF_3$:

Calculat: C=53,54, H=3,70, N=11,01;

Găsit: C=53,41, H=3,66, N=10,92.

Exemplul 202. 4-[4-Etil-5-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapă 1: Prepararea 4-metoxi-3-metilbutirofenonei

La o suspensie de clorură de aluminiu (10,3 g, 77,2 mmol) în 40 ml de diclormetan, la temperatura de 0°C, se adaugă sub formă de picături, o soluție formată din 2-metilanol (5,0 ml, 35,5 mmol) și anhidridă butirică (5,8 ml, 35,3 mmol). Soluția de reacție se menține la 0°C, timp de 2 h, iar apoi se încălzește la temperatura camerei și se agită peste noapte. Soluția de reacție se toarnă apoi peste 9 ml de acid clorhidric concentrat și 80 ml apă cu gheață. Amestecul de reacție se extrage apoi cu diclormetan, iar stratul organic se spală cu o soluție de hidroxid de sodiu 2N și apoi cu o soluție salină după care se usucă și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silice folosind drept eluant un amestec format din 9 părți hexan și 1 parte acetat de etil cu obținerea a 5,2 g, cu un randament de 77%, din produsul dorit.

Etapele 2 și 3: Prepararea 4-[4-etil-5-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

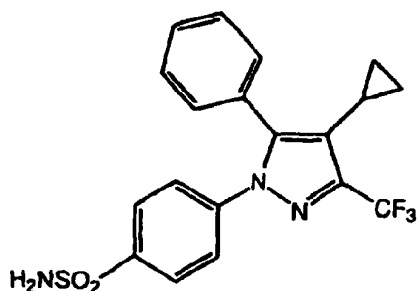
Compusul din titlu este preparat din butirofenonă în etapa 1 folosind procedeul descris în exemplul 201, etapele 1 și 2; p.t.=135...136°C.

Analiza pentru $C_{20}H_{20}N_3O_3SF_3$:

Calculat: C=54,66, H=4,59, N=9,56;

Găsit: C=54,11, H=4,38, N=9,43.

Exemplul 203. 4-[4-Ciclopropil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 2-ciclopropilacetofenonei

La o suspensie de cianură de sodiu (1,8 g, 37,0 mmol) în dimetilsulfoxid la temperatura de 60°C, se adaugă sub formă de picături, brometilciclopropan (5,0 g, 37,0 mmol). După ce se termină adăugarea, amestecul de reacție se încălzește la 80°C, timp de 15 min. Amestecul de reacție este apoi răcit și împărțit între eter și apă. Soluția organică se spală cu acid clorhidric 1N și cu apă, apoi se usucă și se concentrează. Reziduul este dizolvat în 5 ml eter și se adaugă apoi la o soluție de bromură de fenilmagneziu (25 ml soluție 3M în eter), în 20 ml eter și 25 ml benzen. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei, timp de 20 h și apoi se toarnă peste o soluție de acid clorhidric 1N și se agită timp de 1,5 h. Soluția organică se separă și soluția apoasă se extrage cu diclormetan. Soluția organică se usucă și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silice folosind drept eluant un amestec format din 9 părți hexan și 1 parte acetat de etil cu obținerea a 2 g, cu un randament de 34%, din produsul dorit.

Etapele 2 și 3: Prepararea 4-[4-ciclopropil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

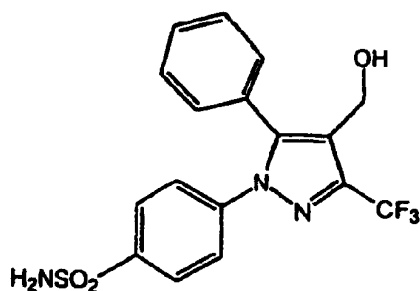
Compusul din titlu este preparat din acetofenonă din etapa 1 folosind procedeul descris în exemplul 201, etapele 1 și 2; p.t.=173...174°C.

Analiza pentru $C_{19}H_{16}N_3O_2SF_3$:

Calculat: C=56,01, H=3,96, N=10,31;

Găsit: C=55,85, H=3,78, N=10,19.

Exemplul 204. 4-[4-Hidroximetil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă



Etapa 1: Prepararea 4-[4-brommetil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

La o soluție constituită din 4-[4-metil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă obținută în exemplul 201 (500 mg, 1,3 mmol) în 9 ml tetraclorură de carbon și 4 ml benzen, se adaugă N-bromsuccinimidă (285 mg, 1,6 mmol). Amestecul este iradiat cu o lampă solară, timp de 3,5 h. Amestecul de reacție este împărțit între diclormetan și apă, iar soluția organică se usucă și se concentrează pentru a se obține 412 mg de compus, cu un randament de 69%.

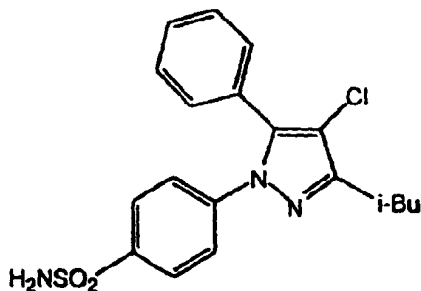
Etapa 2: Prepararea 4-[4-formil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

La o soluție obținută din compusul preparat în etapa 1 (362 mg, 0,79 mmol) în 7 ml de dimetilsulfoxid, se adaugă colidină (0,14 ml, 1,0 mmol). Soluția se încălzește la 120°C, timp de 3 h și se menține peste noapte la temperatura camerei. Soluția de reacție se distribuie între acetat de etil și apă, iar faza organică se spală cu apă, se usucă și se concentrează. Reziduul se cromatografiază folosind drept eluant un amestec de hexan și acetat de etil în părți egale, pentru obținerea a 205 mg de compus dorit cu un randament de 66%.

Etapă 3: Prepararea 4-[4-hidroximetil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidei

La o soluție preparată din aldehida obținută în etapa 2 (165 mg, 0,41 mmol) în 3,5 ml metanol la 0°C, se adaugă borohidruură de sodiu (16 mg, 0,41 mmol). Amestecul de reacție se menține la 0°C, timp de 2,5 h. Reacția este încheiată prin adăugarea de 3 ml de soluție saturată de sulfat acid de potasiu 1M. Amestecul este apoi extras cu diclormetan, iar faza organică se usucă și se concentrează. Reziduul este cromatografiat pe silice folosind drept eluant un amestec, în părți egale, de hexan și acetat de etil, pentru a se obține 36 mg de compus, cu un randament de 46%, având p.t.=179...180°C; ^1H -RMN d 7,91 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 5H), 6,75 (s, 2H), 4,53 (d, 2h, J = 5,0 Hz), 4,30 (t, 1H, J = 5,0 Hz).

Exemplul 205. 4-[4-Clor-3-i-butil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidă

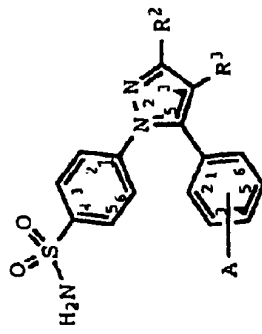


La o soluție de pirazol obținută conform metodei din exemplul 175 (0,15 g, 0,42 mmol) în 10 ml clorură de metilen, se adaugă încet, la temperatura camerei, un exces de clorură de sulfură. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 2 h, iar reacția se încheie prin adăugare de apă după care stratul apos se extrage de 3 ori cu clorură de metilen. Straturile organice combinate se usucă apoi pe sulfat de magneziu și se concentrează până se obține un ulei. Acesta este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel folosind drept eluant un amestec format din 70 părți hexan și 30 părți acetat de etil obținându-se astfel produsul dorit: HRMS m/z 389,0970 (calculat pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{SO}_2$: 389,0965).

Următorii compuși din tabelul 10 sunt obținuți conform unor procedee similare cu cele descrise în exemplele 197...205, cu substituirea materiei prime corespunzătoare.

RO 122672 B1

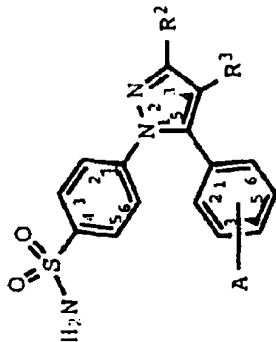
Tabelul 10



Ex.	R ³	R ²	A	P.T.(°C)	Analytic
206	Cl	H	4-F	175-178	Calc C, 51.22; H, 3.15; N, 11.94 Găsit: C, 51.43; H, 3.10; N, 11.82
207	Br	H	4-Cl	209-210	Calc. C, 43.66; H, 2.69; N, 10.18 Găsit: C, 43.74; H, 2.70; N, 10.23
208	Cl	H	H	172-174	Calc. C, 53.98; H, 3.62; N, 12.59 Cl, 10.62; S, 9.60 Găsit: C, 54.17; H, 3.64, N, 12.45 Cl, 10.46; S, 9.42
209	Cl	H	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	211-212	Calc. C, 44.41; H, 2.80; N, 9.71 Găsit: C, 44.72; H, 3.04, N, 9.72
210	Br	H	4-CH ₃	ND	HRMS : 391.0003

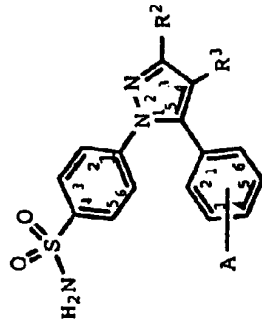
RO 122672 B1

Tabelul 10 (continuare)



Ex.	R ³	R ²	A	P.T.(°C)	Analytic
211	Cl	H	4-CH ₃	160-163	Calc. C, 55.25; H, 4.06; N, 12.08 Găsit: C, 55.06; H, 4.03, N, 12.02
212	Cl	H	3-Cl, 4-OCH ₃	ND	Calc. C, 48.25; H, 3.29; N, 10.55 Cl, 17.80; S, 8.05 Găsit: C, 48.10; H, 3.31, N, 10.52 Cl, 17.70; S, 7.98
213	Cl	H	4-OCH ₃	155-156	Calc. C, 52.82; H, 3.88; N, 11.55 Găsit: C, 52.18; H, 3.93, N, 11.41
214	Br	H	4-OCH ₃	130-132	
215	CN	H	4-OCH ₃	216-219	HRMS: 355.0860

RO 122672 B1

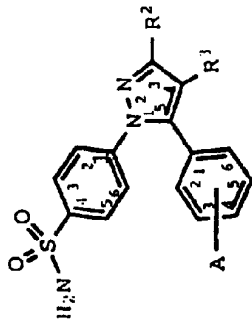


Tabelul 10 (continuare)

Ex.	R ³	R ²	A	P.T.(°C)	Analytic
216	Cl	H	3,5-di-F, 4-OCH ₃	198-199	Calc. C, 48.07; H, 3.03; N, 10.51 Găsit: C, 48.45; H, 3.55; N, 10.10
217	SO ₂ CH ₃	H	Cl	182-185	Calc. C, 46.66; H, 3.43; N, 10.20 Găsit: C, 46.57; H, 3.49; N, 10.39
218	C ₂ H ₅	CF ₃	H	177-178	Calc. C, 54.68; H, 4.08; N, 10.62 Găsit: C, 54.61; H, 4.10; N, 10.54
219	CH ₃	CF ₃	4-OCH ₃	158-159	Calc. C, 52.55; H, 3.92; N, 10.21 Găsit: C, 52.27; H, 4.00; N, 10.16
220	CH ₃	CF ₃	4-Cl	154-155	Calc. C, 49.10; H, 3.15; N, 10.10 Găsit: C, 49.05; H, 3.02; N, 9.96
221	CH ₃	CF ₃	4-F	103-104	Calc. C, 51.13; H, 3.28; N, 10.52 Găsit: C, 51.09; H, 3.26; N, 10.34

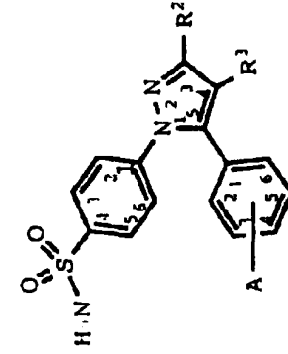
RO 122672 B1

Tabelul 10 (continuare)



Ex.	R ¹	R ²	A	P.T.(°C)	Analitic
222	C ₂ H ₅	CF ₃	4-Cl	ND	Calc. C, 50.30; H, 3.52; N, 9.77 Găsit: C, 50.40; H, 3.51; N, 9.72
223	CH ₃	CF ₃	4-CH ₃	144-145	Calc. C, 54.68; H, 4.08; N, 10.62 Găsit: C, 54.38; H, 3.87; N, 10.31
224	C ₂ H ₅	CF ₃	4-CH ₃	142-143	Calc. C, 55.74; H, 4.43; N, 10.26 Găsit: C, 55.60; H, 4.37; N, 10.17
225	C ₂ H ₅	CF ₃	4-OCH ₃	160-161	Calc. C, 53.64; H, 4.26; N, 9.87 Găsit: C, 53.55; H, 4.23; N, 9.65
226	C ₂ H ₅	CF ₃	3-F, 4-OCH ₃	156-157	Calc. C, 51.46; H, 3.86; N, 9.47 Găsit: C, 51.27; H, 3.75; N, 9.33
227	Br	CHF ₂	4-Cl	224-226	Calc. C, 41.53; H, 2.40; N, 9.08 Găsit: C, 41.50; H, 2.38; N, 9.00

RO 122672 B1



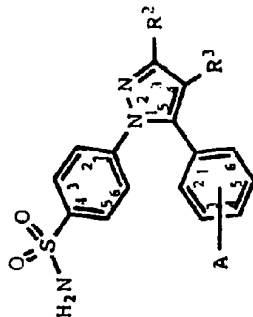
Tabelul 10 (continuare)

Ex.	R ³	R ²	A	P.T. (°C)	Analitic
228	Cl	CHF ₂	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	92-102(dec)	Calc C, 42.30; H, 2.51; N, 8.70 Găsit: C, 42.50; H, 2.67, N, 8.56
229	Cl	CHF ₂	H	174-176	Calc. C, 50.07; H, 3.15; N, 10.95 Găsit: C, 50.07; H, 3.18, N, 10.98
230	Br	CHF ₂	H	184-186	Calc C, 44.87; H, 2.82; N, 9.81 Găsit: C, 44.98; H, 2.81, N, 9.64
231	Cl	CHF ₂	4-OCH ₃	171-172	HRMS: 413.0351
232	Cl	CN	H	174-177(sub)	Calc. C, 53.56; H, 3.09; N, 15.61; Cl, 9.98; S, 8.94 Găsit: C, 53.81; H, 3.18; N, 15.43; Cl, 9.78; S, 8.91

RO 122672 B1

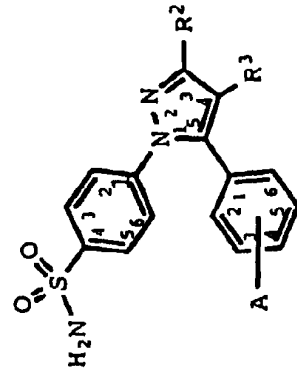
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25

Tabelul 10 (continuare)



Ex.	R ³	R ²	A	P.T.(°C)	Analytic
233	Cl	CN	4-Cl	ND	Calc. C, 48.87; H, 2.56; N, 14.25; Cl, 18.03; S, 8.15 Găsit: C, 48.99; H, 2.55; N, 14.30; Cl, 17.96; S, 8.08
234	Cl	CN	4-F	ND	Calc. C, 51.00; H, 2.68; N, 14.87; Cl, 9.41; S, 8.51 Găsit: C, 51.19; H, 2.73; N, 14.98; Cl, 9.22; S, 8.56
235	Br	CN	4-F	ND	Calc. C, 45.62; H, 2.39; N, 13.30; Br, 18.97; S, 7.61 Găsit: C, 45.51; H, 2.36; N, 13.21; Br, 19.09; S, 7.51

RO 122672 B1

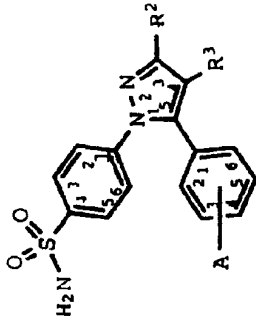


Tabelul 10 (continuare)

Ex.	R ³	R ²	A	P.T.(°C)	Analytic
236	Br	CN	H	ND	Calc. C, 47.66; H, 2.75; N, 13.89; Br, 19.81; S, 7.95 Găsit: C, 47.62; H, 2.77; N, 13.77; Br, 19.74; S, 8.04
237	Br	CO ₂ C ₂ H ₅	4-Cl	ND	HRMS: 482.9707
238	Cl	CO ₂ CH ₃	H	ND	HRMS: 342.0495
239	Cl	CO ₂ CH ₃	4-Cl	ND	HRMS: 426.0128
240	Cl	CO ₂ C ₂ H ₅	4-Cl	ND	HRMS: 440.0207
241	Cl	CO ₂ CH ₃	4-F	ND	HRMS: 410.0391
242	Br	CO ₂ CH ₃	4-F	ND	HRMS: 453.9880

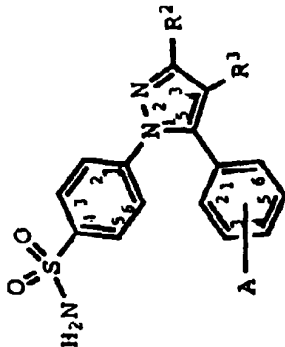
RO 122672 B1

Tabelul 10 (continuare)



Ex.	R ³	R ²	A	P.T.(°C)	Analytic
243	Cl	CO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ , 3-Cl	ND	Calc. C, 47.38; H, 3.31; N, 9.21; Cl, 15.54; S, 7.03 Găsit: C, 47.10; H, 3.26; N, 9.01; Cl, 15.74; S, 6.92
244	Cl	CO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ , 3,5-di-Cl	198-199	Calc. C, 44.06; H, 2.88; N, 8.56. Găsit: C, 43.59; H, 2.77; N, 8.44
245	Cl	CO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ , 3-Br	ND	Calc. C, 43.18, H, 3.02; N, 8.39; S, 6.40 Găsit: C, 43.25; H, 2.97; N, 8.40; S, 6.59
246	Cl	CONH ₂	H	ND	HRMS: 377.0539
247	Cl	CONH ₂	4-Cl	ND	HRMS: 411.0115

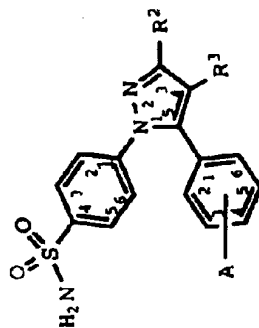
RO 122672 B1



Tabelul 10 (continuare)

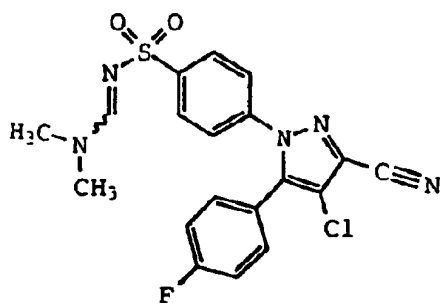
Ex.	R ³	R ²	A	P.T.(°C)	Analytic
248	Cl	CONH ₂	4-F	ND	HRMS: 395.0397
249	Br	CONH ₂	4-F	ND	Calc. C, 43.75, H, 2.75; N, 12.75; Br, 18.19; S, 7.30 Găsit: C, 43.65; H, 2.78; N, 12.66; Br, 18.13; S, 7.21 HRMS: 419.9920
250	Br	CONH ₂	H	ND	HRMS 377.0249
251	Cl	CO ₂ H	H	ND	Calc. C, 46.62, H, 2.69; N, 10.19; Cl, 17.20; S, 7.78
252	Cl	CO ₂ H	4-Cl	ND	Găsit: C, 46.59, H, 2.68; N, 10.21; Cl, 17.25; S, 7.73

RO 122672 B1



Ex.	R ³	R ²	A	P.T.(°C)	Analytic
253	Cl	CO ₂ H	4-OCH ₃ , 3,5-di-Cl	220(dec)	Calc. C, 42.83; H, 2.54; N, 8.81 Gäst: C, 43.65; H, 2.52; N, 8.78
254	Cl	CH ₃	H	ND	Calc. C, 55.25; H, 4.06; N, 12.08 Gäst: C, 55.24; H, 4.26; N, 12.17 HRMS: 363.0431
255	Cl	CH ₂ OH	H	195-197	Calc. C, 48.25; H, 3.29; N, 10.55
256	Cl	CH ₂ OH	4-Cl	203-204	Gäst: C, 48.36; H, 3.27; N, 10.50 Calc. C, 49.10; H, 3.43; N, 9.54
257	Cl	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	4-Cl	212-214	Gäst: C, 49.23; H, 3.45; N, 9.49 Calc. C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57
258	OCH ₃	CF ₃	H	137-138	Gäst: C, 51.40; H, 3.47; N, 10.47

Exemplul 259. 4-[4-Clor-3-cian-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetilamino)metilen]benzensulfonamidă 1



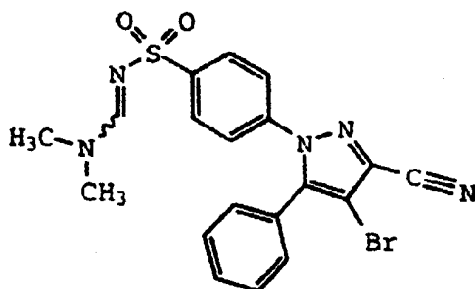
Prin creșterea polarității eluantului până la 60%, folosit la purificare în exemplul 234, după concentrarea fracțiilor corespunzătoare, se obțin 0,485 g de 4-[4-clor-3-cian-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetilamino)metilen]benzensulfonamidă, cu un randament de 15%. Spectrul de masă de înaltă rezoluție (M⁺); calculat: 438,0779; găsit: 438,0714. 11

Analiza elementară pentru C₁₉H₁₅N₅O₂FCIS: 15

Calculat: C=52,84, H=3,52, N=16,22, Cl=8,21, S=7,42; 16

Găsit: C=52,76, H=3,50, N=16,12, Cl=8,11, S=7,35. 17

Exemplul 260. 4-[4-Brom-3-cian-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetil-amino)metilen]benzensulfonamidă 19



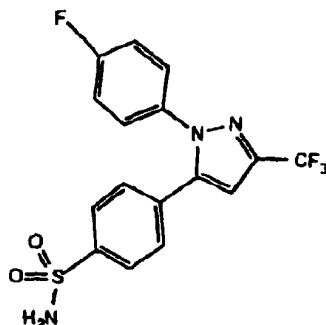
În mod similar, 4-[4-brom-3-cian-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetil-amino)metilen]benzensulfonamida se izolează prin purificarea compusului obținut în exemplul 235 (0,153 g, randament 28%). Spectrul de masă de înaltă rezoluție (M⁺) calculat: 457,0208; găsit: 457,0157. 29

Analiza elementară pentru C₁₉H₁₆N₅O₂BrS: 31

Calculat: C=49,79, H=3,52, N=15,28, Br=17,43, S=6,99; 33

Găsit: C=49,85, H=3,56, N=15,10, Br=17,52, S=6,87. 34

Exemplul 261. 4-[1-(4-Fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă 35



Etapă 1: Prepararea N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-(aminosulfonil)acetofenonei 45

La o soluție de 4-(aminosulfonil)acetofenonă (2,0 g, 9,0 mmol) în 25 ml dimetilsulfoxid, se adaugă hidrură de sodiu (450 mg, 19,0 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 45 min și apoi, cu ajutorul unei canule, se adaugă bromură de 4-metoxibenzil (3,5 g, 47

19,0 mmol) în 5 ml dimetilsulfoxid. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei, timp de 24 h și se separă între acetat de etil și soluție tampon la pH=7. Faza apoasă se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silicagel folosind drept eluant un amestec format din 2 părți hexan și 1 parte acetat de etil pentru obținerea a 815 mg de compus, cu un randament de 21%.

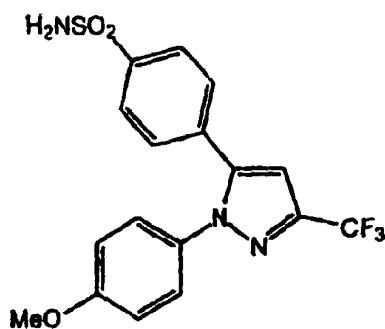
Etapa 2: Prepararea N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-[1-(4-fluorfenil)3-trifluorfenil-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidei

La o soluție 25% de metoxid de sodiu în 0,2 ml metanol se adaugă trifluoracetat de etil (75 mg, 0,53 mmol) și amina protejată obținută în etapa 1 (235 mg, 0,53 mmol). Se adaugă 0,5 ml tetrahidrofuran, iar amestecul de reacție se încălzește la reflux, timp de 2 h, iar apoi se lasă sub agitare, la temperatura camerei, peste noapte. Amestecul se separă între eter și o soluție de acid clorhidric 1N. Soluția organică se usucă și se concentrează pentru a se obține 279 mg de dicetonă brută care se diluează cu 2,5 ml etanol. La această suspensie se adaugă piridină (49 mg, 0,62 mmol) și clorhidrat de 4-fluorfenilhidrazină (80 mg, 0,50 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 24 h și se concentrează în vacuum. Reziduul se dizolvă în clorură de metilen și se spală cu acid clorhidric 1N. Soluția organică se usucă și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silice folosind drept eluant un amestec format din 3 părți hexan și 1 parte acetat de etil cu obținerea a 159 mg pirazol protejat, cu un randament de 51%.

Etapa 3: Prepararea 4-[1-(4-fluorfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidei

La o soluție de pirazol protejat (50 mg, 0,08 mmol) în 1 ml acetonitril și 0,3 ml apă, se adaugă azotat de amoniu ceric (360 mg, 0,65 mmol). Amestecul de reacție se menține la temperatura camerei, timp de 16 h. Soluția se toarnă în 15 ml apă și se extrage de 2 ori cu câte 25 ml acetat de etil. Extractele combinate se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează. Reziduul se cromatografiază pe silice folosind drept eluant un amestec 2: 1 de hexan și acetat de etil cu obținerea a 13 mg de compus, cu un randament de 42%; ^1H -RMN (CD_3OD): 7,88 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,06 (s, 1H).

Exemplul 262. 4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă



Acest compus se obține folosind procedeul descris în exemplul 261; HRMS m/z (calculat pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_3$: 397,0702; găsit: 397,0708).

Teste biologice

Testul A. Testul edemului labei de șobolan indus cu caragenină

Testul edemului labei de șobolan indus cu caragenină a fost efectuat cu materiale, reactivi și procedee descrise în Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 din 1962. Șobolanii masculi Sprague-Dawley sunt selecționați în fiecare grupă, astfel, încât media greutatea corporale să fie cât mai uniformă. Șobolanii se mențin în cuști cu acces liber la apă, timp de peste 16 h înainte de testare. Șobolanii sunt tratați pe cale orală cu 1 ml din suspensia cu compușii suspendați în vehiculul care conține 0,5% metilceluloză și 0,025% agent activ de

RO 122672 B1

suprafață sau numai vehiculul. După 1 h de la administrare se injectează sub talpă 0,1 ml soluție 1% de caragenină/ soluție salină sterilă 0,9% și se măsoară apoi volumul din laba injectată cu ajutorul unui plethysmometru de dislocuire conectat la manometrul de presiune cu un indicator digital. După 3 h de la injectarea carageninei, se măsoară din nou volumul labei șobolanului. Media de creștere a labei la grupa de animale tratate cu medicament se compară cu cea din grupa de animale tratate placebo și se determină astfel procentajul de inhibarea a edemului conform Laboratory Models for Testing NSAIDs din Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, ed. 1985. Procentul de inhibare reprezintă procentul de descreștere a volumului labei de control determinat în acest procedeu, iar datele pentru compuşii selectați în această invenție sunt însumate în tabelul 9.

Testul B. Testul analgeziei induse cu caragenină la șobolan

Testul analgeziei folosind caragenina la șobolan se realizează cu materiale, reactivi și procedee descrise în Pain, 32, 77 din 1988. Șobolanii masculi Sprague-Dawley sunt tratați așa cum a fost descris mai sus pentru testul edemului labei de șobolan indus cu caragenină. La 3 h după injectarea carageninei, șobolanii sunt aduși în containere speciale de plexiglas cu planșeu transparent având o lampă de intensitate mare, ca sursă de energie radiantă, care se așează pe planșeu. După o perioadă de 20 min, începe stimularea calorică, fie pe laba injectată, fie pe laba colaterală, neinjectată. Lampa se oprește cu ajutorul unei celule fotoelectrice când lumina se întrerupe prin retragerea labei. Se măsoară timpul până la retragerea labei șobolanului. Se determină latența de retragere, în secunde, pentru grupele de control și cele tratate cu medicament, după care se determină procentul de inhibare a retragerii hiperalgezice a labei șobolanului. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 11.

Tabelul 11

Edemul labei de șobolan % inhibare @ 10 mg/kg greutate corporală		Analgezie % inhibare @ 30 mg/kg greutate corporală
Exemple		
1	44	94
2	35	38
58	36	65
59	25	41
60	49	39
82	22+	
86	42+	
98	2+	
117	32	
129	47+	
170	18+	
171	14	37
188	32+	
197	45+	27
199	35	

+ analiza efectuată la 30 mg/kg greutate corporală

Testul C. Evaluarea activității COX I și COX II *in vitro*

Compușii din prezenta invenție prezintă *in vitro* inhibarea COX II. Activitatea de inhibare a COX II a compușilor prezentei invenții, ilustrată în exemple, este determinată prin următoarele metode.

a. Prepararea baculovirusurilor COX recombinante

Un fragment de 2,0 kb conținând regiunea codificată COX-I umană sau regiunea codificată COX-I de murine sau regiunea codificată COX II umană sau regiunea codificată COX II de murine, este clonat în porțiunea BamHI a vectorului de transfer a baculovirusului pVL 1393 (Invitrogen) pentru a genera vectorii de transfer ai baculovirusului pentru COX-I și COX-II într-o manieră similară metodei publicate în *Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual* din 1992. Baculovirusurile recombinante sunt izolate prin transferarea a 4 μg acid dezoxiribonucleic din vectorul de transfer al baculovirusului în celulele de insecte (2×10^8) împreună cu 200 ng acid dezoxiribonucleic din plasmidele liniarizate ale baculovirusului prin metoda cu fosfat de calciu, conform *A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures*, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 din 1987. Virusurile recombinante sunt purificate prin 3 cicluri de purificare pe placă și sunt preparate stocuri de viruși cu titru superior (10^7 - 10^8 pfu/ml). Pentru producția pe scară largă, celulele de insecte SF9 sunt infectate în vase de fermentare de 10 l ($0,5 \times 10^6$ /ml) cu stocul de baculovirus recombinant, astfel că multiplicitatea infecției este de 0,1. După 72 h, celulele sunt centrifugate, iar peletele celulare sunt omogenizate în Tris/sucroză (50 mM: 25%, pH=8,0) conținând soluție 1% de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamoniu]-1-propansulfonat (CHAPS). Omogenatul este centrifugat la $10000 \times G$, timp de 30 min, iar supernatantul care a rezultat, este depozitat la $-80^\circ C$ înainte de a fi analizat pentru activitatea COX.

b. Analiza activității COX I și COX II

Activitatea COX este analizată sub forma PGE_2 format/μg de proteină/timp, folosind sistemul ELISA pentru detectarea prostaglandinei eliberate. Membranele celulare ale insectelor solubilizate în CHAPS, conținând enzima COX corespunzătoare, sunt incubate în soluția tampon de fosfat de potasiu (50 mM, pH=8,0), conținând epinefrină, fenol și hemă cu adăugare de acid arahidonic (10 μM). Compușii sunt preincubați cu enzima, timp de 10...20 min înainte de adăugarea acidului arahidonic. Orice reacție între acidul arahidonic și enzimă este oprită după 10 min la $37^\circ C$ /temperatura camerei, prin transferarea a 40 μl din amestecul de reacție în 160 μl soluție tampon ELISA și 25 μM indometacin. PGE_2 format se măsoară prin tehnologia standard ELISA conform Cayman Chemical. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 12.

Tabelul 12

Exemplul	COX II uman ID ₅₀ (μM)	COX I uman ID ₅₀ (μM)
1	< 0,1	18
2	< 0,1	150
3	< 0,1	>100
4	6	375
5	< 0,1	63
6	2	787
7	14	>100
8	377	>100
9	1	552

RO 122672 B1

Tabelul 12 (continuare)

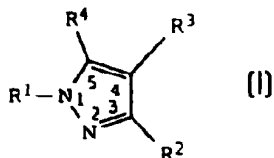
Exemplul	COX II uman ID ₅₀ (μM)	COX I uman ID ₅₀ (μM)	
10	27	>100	1
12	20	>100	3
55	22	779	5
56	< 0,1	117	7
57	479	>100	
58	< 0,1	57	9
59	< 0,1	268	
60	< 0,1	8	11
82	< 0,1	11	
84	< 0,1	655	13
85	736	>100	
86	5	>100	15
96	65	>100	
97	96	>100	17
98	< 0,1	17	
117	3	>100	19
128	11	>100	
129	< 0,1	135	21
130	36	125	
131	2	>100	23
138	6	<0,1	
170	1	>100	25
171	8	>100	
172	42	>100	27
173	47	>100	
174	35	>100	29
175	669	>100	
176	3	>100	31
187	11	136	
188	2	198	33
196	6	41	

Tabelul 12 (continuare)

Exemplul	COX II uman ID ₅₀ (μM)	COX I uman ID ₅₀ (μM)
197	1	34
198	42	565
199	1	<0,1
200	1	5
201	1	22
202	1	91
203	27	>100
204	67	>100
205	1	21
259	11	>100
260	11	>100
261	1	<0,1
262	1	<0,1

Revendicări

1. Derivați de pirazol 1,3,4,5-tetrasubstituiți, având structura corespunzătoare formulei generale I:



caracterizați prin aceea că

R₁ este fenil, naftil, difenil și heteroaril cu 5 sau 6 atomi, acesta fiind substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși dintre halogen, alchil cu 1 la 10 atomi de carbon, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, hidroxil și haloalchil cu 1 la 6 atomi de carbon;

R₂ este haloalchil cu 1 la 6 atomi de carbon;

R₃ este hidrido;

R₄ este aril substituit cu sulfamil; iar

aril este reprezentat de fenil, naftil, tetrahidronaftil, indan, difenil;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

2. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt aleși dintre:

4-[1-(4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă; și

4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzensulfonamidă

și sărurile acestora acceptabile farmaceutic.

3. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde drept ingredient activ unul din compușii definiți în revendicarea 1, într-o cantitate eficientă terapeutic, asociat cu o substanță purtătoare sau un diluant acceptabil farmaceutic, folosită pentru tratarea afecțiunilor inflamatorii, a artritei, durerii și febrei.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci