



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61137 (13) C2

(51) 7 C07D231/06, A61K31/41

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА АКТИВНИЙ ІНГРЕДІЄНТ

1

2

(21) 2000116834

(22) 27 05 1999

(24) 17 11 2003

(86) PCT/ES99/00156, 27 05 1999

(31) P 9801129

(32) 29 05 1998

(33) ES

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

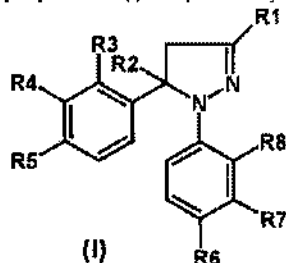
(72) Куберес-Альтісент Марія Роза, ES, Беррокал-Ромеро Хуана Марія, ES, Конті-Хоч-Йобет Марія Монтсеррат, ES, Фрігола Констанса Хорді, ES

(73) ЛАБОРАТОРИОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВЕ, С.А., ES

(56) US 4425179 A, 10 01 1984

WO 8806583 A, 07 09 1988

(57) 1 Похідні піразоліну загальної формули (I)



де

R₁ – атом водню, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, карбонова кислота, нижчий карбоксилат, до складу якого входить від 1 атома до 4 атомів вуглецю, карбоксамід або ціаногрупа, R₂ – водень або метильна група, R₃, R₄, R₇ та R₈, однакові або різні, - атом водню, хлору, фтору, метильна, трифторметильна або метоксильна група, один із R₅ та R₆ – атом водню, хлору або фтору, метильна, трифторметильна, метоксильна або трифторметоксильна група, та інший із R₅ та R₆ - метилсульфонильна, аminosульфонильна або ацетилаminosульфонильна група, за умови, що у разі, коли R₁ - метильна група, то R₂ - атом водню або метильна група, R₃ та R₈, однакові або різні, - атом водню, хлору або фтору, метильна або трифторметильна група, R₄ - атом водню або фтору, метильна, трифторметильна або метоксильна група, R₅ - атом фтору, трифторметильна, трифторметоксильна, метилсульфонильна або аminosульфонильна

льна група,

R₆ - атом водню, хлору, фтору, метильна, трифторметильна, метоксильна, трифторметоксильна, метилсульфонильна або аminosульфонильна група, причому R₅ або R₆ є метилсульфонильною або аminosульфонильною групою, та R₇ - атом водню, хлору або фтору, метильна, трифторметильна або метоксильна група, та їхні фізіологічно прийнятні солі

2 Сполука за п. 1, вибрана з наведеної нижче групи

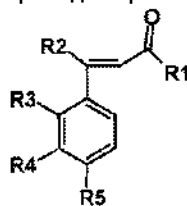
- [1] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [2] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-5-метил-5-(4-метилфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [3] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [4] 4,5-дигідро-1-(4-метилфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [5] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-5-феніл-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [6] 4,5-дигідро-5-феніл-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [7] 4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [8] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-фторфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [9] 4,5-дигідро-5-(4-фторфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [10] 4,5-дигідро-1-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [11] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(3,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [12] 5-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [13] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [14] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(2-метилфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [15] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(3-метилфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [16] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(2-фторфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [17] 4,5-дигідро-5-(2-фторфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,
- [18] 1-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(3-фторфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол,

(13) C2

(11) 61137

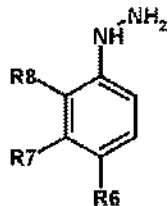
(19) UA

3 Спосіб одержання похідних піразоліну загальної формули (I) за п 1, який відрізняється тим, що проводять реакцію сполуки загальної формули (II)



(II)

де R_1 - атом водню, метильна, фторметильна, дифторметильна, трифторметильна або карбоксильна група, та R_2, R_3, R_4 та R_5 мають значення, визначені у п 1, із фенілпразином у формі основи або солі загальної формули (II)



(III)

де R_6, R_7 та R_8 мають значення, визначені у п 1

4 Спосіб одержання похідних піразоліну загальної формули (I) за п 1, де R_1 - карбоксилат нижчого алкилу з 1-4 атомами вуглецю, та $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, який відрізняється тим, що проводять реакцію сполуки загальної формули (I), де R_1 - карбоксильна група (COOH) та $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, із придатним реагентом для утворення хлорангідриду, наприклад, тіонілхлоридом або оксалілхлоридом, і після цього проводять реакцію естерифікації з аліфатичним спиртом, до складу якого входить від 1 до 4 атомів вуглецю, у присутності органічної основи, такої як триетиламін або піридин, або з безпосереднім проведенням реакції карбонової кислоти з відповідним безводним спиртом, насиченим газоподібним хлоридом водню

5 Спосіб одержання похідних піразоліну загальної формули (I) за п 1, де R_1 - карбоксамідна група та $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, який відрізняється тим, що проводять реакцію сполуки загальної формули (I), де R_1 - карбоксильна група (COOH) та $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, з придатним реагентом для утворення хлорангідриду, наприклад, тіонілхлоридом або оксалілхлоридом, після чого проводять реакцію з аміаком

6 Спосіб одержання похідних піразоліну загальної формули (I) за п 1, де R_1 - ціаногрупа, та $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, який відрізняється тим, що проводять реакцію сполуки загальної формули (I), де R_1 - карбоксамі-

дна група та $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, з придатним реагентом, наприклад, комплексом диметилформамідутіонілхлориду або метансульфонілхлоридом

7 Спосіб одержання похідних піразоліну загальної формули (I) за п 1, де $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, та R_6 - ацетиламіносультонільна група, або $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, та R_5 - ацетиламіносультонільна група, який відрізняється тим, що проводять реакцію сполуки загальної формули (I), де $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, та R_6 - аміносультонільна група, або $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7$ та R_8 мають значення, визначені у п 1, та R_5 - аміносультонільна група, із придатним реагентом, таким як, наприклад, ацетилхлорид або ацетилангідрид

8 Спосіб одержання похідної піразоліну загальної формули (I) за п 1, енантіомерно чистої, який відрізняється тим, що здійснюють розділення рацемічної суміші згаданої сполуки загальної формули (I) засобами хроматографії з хіральною стаціонарною фазою або шляхом утворення солі з енантіомерно чистою кислотою

9 Спосіб одержання фізіологічно прийнятної солі похідних піразоліну загальної формули (I) за п 1, який відрізняється тим, що проводять реакцію сполуки загальної формули (I) із неорганічною кислотою або з органічною кислотою у присутності придатного розчинника

10 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що вона містить, принаймні, похідну сполуку піразоліну загальної формули (I) або її фізіологічно прийнятну сіль за пп 1 або 2 та фармацевтично прийнятні наповнювачі

11 Активний інгредієнт лікарського засобу для лікування у ссавців, у тому числі людини, запалення або інших розладів, пов'язаних з запаленням та іншими процесами, які опосередковуються циклооксигеназою-2, або процесами, у яких завдяки пригніченню циклооксигенази-2 досягається певний позитивний ефект, який відрізняється тим, що він є похідною сполукою піразоліну загальної формули (I) за п 1 або 2, або її фізіологічно прийнятною сіллю

12 Активний інгредієнт лікарського засобу за п 11 для лікування запалення у ссавців, у тому числі у людини

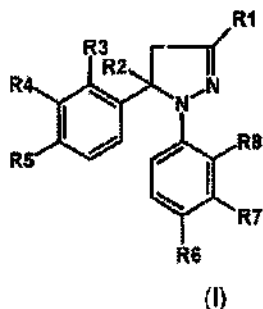
13 Активний інгредієнт лікарського засобу за п 11 для лікування розладів, пов'язаних із запаленням, у ссавців, у тому числі у людини

14 Активний інгредієнт лікарського засобу за п 11 для лікування артриту у ссавців, у тому числі у людини

15 Активний інгредієнт лікарського засобу за п 11 для лікування болю у ссавців, у тому числі у людини

16 Активний інгредієнт лікарського засобу за п 11 для лікування гарячки у ссавців, у тому числі у людини

Цей винахід має відношення до нових похідних піразоліну, які мають загальну формулу (I), та до їхніх фізіологічно прийнятних солей, до способів їх одержання, до їх застосування як лікарських засобів у медицині та/або ветеринарії, а також до фармацевтичних композицій, до складу яких вони входять



Нові сполуки, запропоновані цим винаходом, можуть використовуватись у фармацевтичній промисловості як проміжні продукти та для одержання лікарських засобів

Рівень техніки

Нестероїдні протизапальні лікарські препарати (NSAIDs) традиційно класифікуються як протизапальні, антипіретичні та анагетичні агенти для симптоматичного полегшення запалення, гарячки та болю у межах від легкого до помірного. Головними показниками для застосування згаданих лікарських препаратів є остеоартрит, ревматоїдний артрит та інші запальні захворювання суглобів, вони призначені також для лікування запалень, пов'язаних із невеликими пошкодженнями та для застосування як анагетиків широкого спектру дії. Згадані NSAIDs є переважно інгібіторами гострої запальної реакції, однак під час ревматоїдних захворювань вони мають незначний вплив на дегенеративні зміни, які відбуваються у тканині та лежать у основі згаданих захворювань.

Відкриття головного механізму дії згаданих NSAIDs, який полягає у пригніченні циклооксигенази (COX) [Дж Р Вейн (J R Vane), *Nature*, 1971, 231, 232], забезпечило задовільне пояснення їхньої терапевтичної дії та встановило значення, яке відіграють певні простагландини як посередники, під час запального захворювання [Р Дж Флауер (R J Flower), Дж Р Вейн (J R Vane), *Biochem Pharm*, 1974, 23, 1439; Дж Р Вейн (J R Vane), Р М Боттинг (R M Botting), *Postgrad Med J*, 1990, 66 (Suppl 4), S2]. Шлункову токсичність класичних NSAIDs, а також їхні цілющі ефекти, обумовлено пригніченням синтезу простагландинів шляхом пригнічення ферменту циклооксигенази (COX). Незважаючи на декілька прийнятих стратегій (ентеросолюбельне покриття для запобігання адсорбування у шлунку, парентеральне введення, одержання проліків тощо) для зменшення пошкоджень шлунково-кишкового тракту, які викликаються NSAIDs, жодна зі згаданих модифікацій не забезпечила одержання суттєвого впливу на кількість виникнення серйозних несприятливих реакцій, наприклад, перфорації та кровотечі.

Відкриття індукованої простагландинсинтази, яка одержала назву циклооксигенази-2

(COX-2), яка відрізняється від конститутивного ферменту, який зараз називають циклооксигеназою-1 (COX-1) [Дж Сіруа (J Sirois), Дж Р Річардс (J R Richards), / *Biol Chem*, 1992, 267, 6382], відновило інтерес до розробки нових протизапальних лікарських засобів. Унаслідок ідентифікування ізоформи COX-2 виникла гіпотеза, що вона може нести відповідальність за продукування простагландинів у місцях, де відбувається запалення. Як наслідок, селективне пригнічення згаданого ізоферменту може зменшити запалення без виникнення побічних ефектів шлункової та ниркової токсичності. Згаданий ізофермент COX-1 експресується по суті у більшості тканин із функцією синтезування простагландинів, що регулює нормальну активність клітин. З іншого боку, згаданий ізофермент COX-2 є відсутнім у клітинах за нормальних умов, однак під час хронічного запалення рівні згаданого білку COX-2 зростають паралельно з надпродуктуванням простагландинів [Дж Р Вейн (J R Vane), Р М Боттинг (R M Botting), *Inflamm Res*, 1995, 44, 1]. Таким чином, селективний інгібітор COX-2 має такі ж самі протизапальні, антипіретичні та анагетичні властивості, що і традиційний нестероїдний протизапальний лікарський засіб, а також пригнічує скорочення матки, які було викликано гормонами, та демонструє потенційні антиканцерогенні ефекти та цілющі ефекти щодо запобігання розвитку хвороби Альцгеймера. З іншого боку, селективний інгібітор COX-2 зменшує потенційну шлунково-кишкову токсичність, зменшує потенційні ниркові побічні ефекти та скорочує час кровотечі.

Об'ємну структуру COX-1 було визначено за допомогою рентгенографії [Д Пікот (D Picot), П Дж Лолл (P J Loll), Р М Гаравіто (R M Garavito), *Nature*, 1994, 367, 243]. Три із згаданих структурних спіралей утворюють вхід до циклооксигеназного каналу, включення якого до складу мембрани забезпечує доступ арахідонової кислоти до активного центру із внутрішнього боку подвійного шару. Згаданим активним центром циклооксигенази є великий гідрофобний канал і згадані автори наводять докази того, що NSAIDs пригнічують COX-1 шляхом виключення арахідонової кислоти з верхньої частини згаданого каналу. Нещодавно [Р С Сервіс (R S Service), *Science*, 1996, 273, 1660] було наведено опис об'ємної структури COX-2, що надає можливість порівняння подібностей та розбіжностей між двома згаданими ізоформами, та, завдяки цьому, дослідження нових лікарських засобів, які селективно пригнічують COX-2. Структури COX-1 та COX-2 демонструють, що центри зв'язування згаданих протизапальних лікарських засобів зі згаданими ферментами є дуже подібними, однак існує і різниця, яка полягає у як мінімум одній важливій амінокислоті. Значну кількість ізопейцину, яка є присутньою на згаданому активному центрі COX-1, у COX-2 замінено на валін. Ізопейцин блокує бокову порожнину, яку є відокремлено від головного зв'язку обох ізоферментів. Згадана блокування порожнина COX-1 не перешкоджає зв'язуванню класичних NSAIDs, однак інгібітор, який потребує додаткової точки підтримки, яка забезпечується згаданою боковою порожниною,

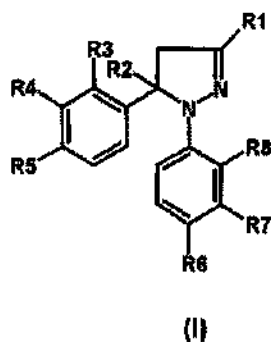
буде зв'язуватись з COX-2 з більшою легкістю, аніж з COX-1. Як наслідок, моделлю нового покоління протизапальних лікарських засобів є така, де згадані інгібітори циклооксигенази віддають значну перевагу згаданим боковій порожнині COX-2.

У хімічній літературі було наведено опис похідних п'яти азотовмісних гетероциклічних ароматичних сполук, які мають пригнічувальну активність COX-2. До згаданих азотовмісних похідних входять піроли [В.В. Вілкерсон (W.W. Wilkerson) та інші, *I Med Chem*, 1994, 37, 988; В.В. Вілкерсон (W.W. Wilkerson) та інші, *I Med Chem*, 1995, 38, 3895; І.К. Ханна (I.K. Khanna) та інші, *I Med Chem*, 1997, 40, 1619], піразоли [Т.Д. Пеннінг (T.D. Penning) та інші, *I Med Chem*, 1997, 40, 1347; К. Цуджі (K. Tsuji) та інші, *Chem Pharm Bull*, 1997, 45, 987; К. Цуджі (K. Tsuji) та інші, *Chem Pharm Bull*, 1997, 45, 1475] або імідазоли [Ханна (Khanna) та інші, *I Med Chem*, 1997, 40, 1634].

Автори цього винаходу відкрили, що нові сполуки, які було одержано з піразолінів загальної формули (I), демонструють цікаві біологічні властивості, що робить їх особливо придатними для застосування у галузі медицини та ветеринарії. Сполуки, які надані цим винаходом, є придатними як засоби із протизапальною активністю та для лікування інших захворювань, у яких відіграє роль циклооксигеназа-2, і не мають шлункової та ниркової токсичності класичних NSAIDs.

Докладний опис винаходу

Цей винахід надає нові піразоліни, які пригнічують згаданий фермент циклооксигеназу-2, з застосуванням у медицині та ветеринарії як протизапальні лікарські засоби, та для лікування інших захворювань, у яких відіграє роль циклооксигеназа-2, та які зовсім не мають або мають незначну шлункову та ниркову токсичність. Таким чином, згадані протизапальні лікарські засоби мають кращий профіль безпеки. Згадані нові сполуки, які представляють собою мету цього винаходу, є похідними Δ^2 -піразолінів, відомих також як 4,5-дигідро-1Н-піразоли. Таким чином, вони представляють собою неароматичні азотовмісні гетероциклічні сполуки. Як наслідок, піразолінові кільця, у протилежність до азолів, опис яких було наведено перед тим, не є плоскими. Згадані сполуки, запропоновані цим винаходом, мають загальну формулу (I)



де

R₁ представляє собою атом водню, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, карбонову кислоту, нижчий карбоксилат, до складу якого

входить від 1 атому до 4 атомів вуглецю, карбоксамід або ціаногрупу,

R₂ представляє собою водень або метильну групу,

R₃, R₄, R₇ та R₈, однакові або різні, представляють собою атом водню, хлору, фтору, металю, трифторметильну або метоксильну групу,

один із R₅ та R₆ представляє собою атом водню, хлору або фтору, метильну, трифторметильну, метоксильну або трифторметоксильну групу, та інший із R₅ та R₆ представляє собою метилсульфонільну, аміносулфонільну або ацетиламіносулфонільну групу,

за умови, що у разі, коли R₁ представляє собою метильну групу,

R₂ представляє собою атом водню або метильну групу,

R₃ та R₈, однакові або різні, представляють собою атом водню, хлору або фтору, метильну або трифторметильну групу,

R₄ представляє собою атом водню або фтору, метильну, трифторметильну або метоксильну групу,

R₅ представляє собою атом фтору, трифторметильну, трифторметоксильну, метилсульфонільну або аміносулфонільну групу,

R₆ представляє собою атом водню, хлору, фтору, метильну, трифторметильну, метоксильну, трифторметоксильну, метилсульфонільну або аміносулфонільну групу,

за умови, що один або обидва R₅ та R₆ представляють собою метилсульфонільну або аміносулфонільну групу, та

R₇ представляє собою атом водню, хлору або фтору, метильну, трифторметильну або метоксильну групу.

Згадані нові сполуки загальної формули (I) мають асиметричний атом вуглецю, завдяки чому їх можна одержати енантімерно чистими або у формі рацематів. Згадані рацемати сполук (I) можна розділити на їхні оптичні ізомери за допомогою традиційних методів, наприклад, шляхом відокремлення засобами хроматографії з хіральною стаціонарною фазою або шляхом фракціонованої кристалізації їхніх діастереоізомерних солей, які можна одержати шляхом реагування згаданих сполук (I) з енантімерно чистими кислотами. Подібним же чином, їх можна також одержати шляхом енантіоселективного синтезу з використанням енантімерно чистих хіральних попередників.

Цей винахід має також відношення до фізіологічно прийнятних солей згаданих сполук загальної формули (I), зокрема до солей, які одержують шляхом додавання мінеральних кислот, наприклад, хлористоводневої, бромистоводневої, фосфорної, сірчаної, азотної кислоти тощо, та органічних кислот, наприклад, лимонної, малеїнової, фумарової кислоти, винних кислот або їхніх похідних, *p*-толуолсульфонової, метансульфонової, камфорсульфонової кислоти тощо.

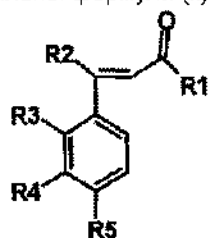
Згадані нові похідні загальної формули (I) можна застосовувати до ссавців, у тому числі до людини, як протизапальні лікарські засоби для лікування запалення та для лікування інших розладів, пов'язаних з запаленням, наприклад, як анагетик для лікування болю та мігрени, а також як анти-

пиретики для лікування гарячки. Наприклад, згадані нові похідні загальної формули (I) можна застосовувати для лікування артриту, із включенням, але не обмежуючись, лікування ревматоїдного артриту, спонділоартропатій, подагричного артриту, системного червоного вовчак, остеоартриту та хвороби Стилла-Шоффара. Згадані нові похідні загальної формули (I) можна застосовувати для лікування астми, бронхіту, розладів менструального циклу, тендинту, бурситу та різноманітних станів, які уражують шкіру, наприклад, псоріазу, екземи, опіків та дерматиту. Згадані нові похідні загальної формули (I) можна застосовувати також для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, наприклад, синдрому запалення кишечника, гранулематозної хвороби, гастриту, синдрому подразненої товстої кишки та неспецифічного виразкового коліту.

Згадані нові похідні загальної формули (I) можна одержати відповідно до цього винаходу за допомогою методів, які наведено далі.

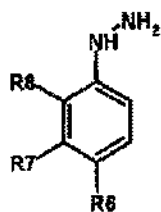
Метод A

Одержання згаданих сполук загальної формули (I) здійснюють шляхом реагування сполуки загальної формули (II)



(II)

де R_1 представляє собою атом водню, метильну, фторметильну, дифторметильну, трифторметильну або карбоксильну групу, та R_2 , R_3 , R_4 та R_5 мають ті ж самі значення, які були наведені для загальної формули (I), із фенілглідазином загальної формули (III) у формі основи або солі



(III)

де R_6 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим для загальної формули I.

Згадану реакцію здійснюють у присутності придатного розчинника, наприклад, спиртів, таких як метанол, етанол, простих ефірів, таких як діоксан, тетрагідрофуран, або їх сумішей, або інших розчинників. Згадана реакція відбувається у кислотному середовищі, яке може бути органічним, наприклад, таким як оцтова кислота, або неорганічним, наприклад, таким як хлористоводнева кислота, або суміші згаданих обох, або у основному середовищі, наприклад, такому як піперидин, піпе-

разин, гідроксид натрію, гідроксид калію, метоксид натрію або етоксид натрію, або їх суміші. Згадане кислотне або основне середовище само по собі може відігравати роль розчинника. Найпридатніші температури змінюються у межах від кімнатної температури до температури перегонки згаданого розчинника, тривалість реакції може становити від декількох годин до декількох днів.

Метод B

Одержання згаданих сполук загальної формули (I), де R_1 представляє собою карбоксилат нижчого алкилу з 1-4 атомами вуглецю, та R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим, здійснюють шляхом реагування сполуки загальної формули (I), де R_1 представляє собою карбоксильну групу (COOH) та R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим, з придатним реагентом з утворенням хлорангідриду, наприклад, такого як тіонілхлорид або оксалілхлорид, із подальшим здійсненням реакції естерифікації з аліфатичним спиртом, до складу якого входить від 1 атому до 4 атомів вуглецю, у присутності органічної основи, такої як триетиламін або піридин, або з безпосереднім проведенням реакції карбонової кислоти з відповідним безводним спиртом, насиченим газоподібним хлоридом водню. Згадану реакцію здійснюють у згаданому реагенті, який виступає як власний розчинник, або у інших придатних розчинниках, таких як галогеновані вуглеводні, як наприклад, дихлорметан, хлороформ або тетрахлорид вуглецю, прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран, етиловий ефір або диметоксіетан. Найпридатніші температури змінюються у межах від 0°C до температури перегонки згаданого розчинника, тривалість реакції може становити від 10 хв до 24 год.

Метод C

Одержання згаданих сполук загальної формули (I), де R_1 представляє собою карбоксамідну групу та R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим, здійснюють шляхом реагування сполуки загальної формули (I), де R_1 представляє собою карбоксильну групу (COOH) та R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим, із придатним реагентом для утворення хлорангідриду, наприклад, тіонілхлоридом або оксалілхлоридом, з подальшим реагуванням з аміаком, який може бути у формі концентрованого водного розчину або розчиненим у придатному розчиннику. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, такому як, наприклад, ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран, етиловий ефір або диметоксіетан. Найпридатніші температури змінюються у межах від 0°C до температури перегонки згаданого розчинника, тривалість реакції може становити від 1 год до 24 год.

Метод D

Одержання згаданих сполук загальної формули (I), де R_1 представляє собою ціаногрупу, та R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим, здійснюють шляхом реагування сполуки загальної формули (I), де R_1 представляє собою карбоксамідну групу та R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які

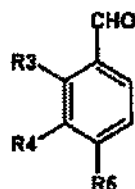
були наведені перед тим, із придатним реагентом, наприклад, комплексом диметилформаміду-тіонілхлориду або метансульфонілхлоридом. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, такому як, наприклад, диметилформамід або піридин. Найпридатніші температури змінюються у межах від 0°C до температури перегонки згаданого розчинника, тривалість реакції може становити від 15хв до 24 год.

Метод Е

Згадані сполуки загальної формули (II), які є проміжними продуктами одержання згаданих сполук загальної формули (I), є комерційно доступними або їх можна одержати за допомогою різноманітних відомих методів, до яких належать методи, які наведено далі.

Метод Е-1

Одержання згаданих сполук загальної формули (II), де R₁ представляє собою моно-, ди- або трифторметильну групу, R₂ представляє собою атом водню та R₃, R₄ та R₅ мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим для згаданих сполук загальної формули (I), здійснюють шляхом реагування бензальдегду загальної формули (IV)

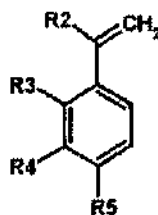


(IV)

де R₃, R₄ та R₅ мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим для загальної формули (I), з N-феніл (моно, ди або трифтор)ацетимідоілхлоридом у присутності діалкілфосфонату, такого як діетилметилфосфонат, та сильної органічної основи, такої як LDA (діізопропіламід літію), або шляхом реакції Віттіга з моно-, ди- або трифторацетилметилентрифенілфосфораном та основою, такою як карбонат натрію або карбонат калію. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, хлороформ або бензол, або простий ефір, такий як тетрагідрофуран, етиловий ефір, диметоксетан або діоксан. Найпридатніші температури змінюються у межах від -70°C до температури перегонки згаданого розчинника, тривалість реакції може становити від 15хв до 20 год.

Метод Е-2

Одержання згаданих сполук загальної формули (II), де R₁ представляє собою металъну або трифторметильну групу, R₂ представляє собою металъну групу та R₃, R₄ та R₅ мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим для згаданих сполук загальної формули (I), здійснюють шляхом реагування сполуки загальної формули (V)

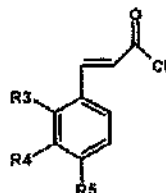


(V)

де R₂ представляє собою метильну групу та R₃, R₄ та R₅ мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим для згаданих сполук загальної формули (I), з моно-, ди- або трифтороцтовим ангідридом у присутності комплексу диметилсульфіду-трифториду бору. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, такому як, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ або тетрахлорид вуглецю, або прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран, етиловий ефір або диметоксетан. Найпридатніші температури змінюються у межах від -70°C до температури перегонки згаданого розчинника, тривалість реакції може становити від 20 хв до 20 год.

Метод Е-3

Одержання сполук загальної формули (II), де R₁ представляє собою метильну або трифторметильну групу, R₂ представляє собою атом водню та R₃, R₄ та R₅ мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим для згаданих сполук загальної формули (I), здійснюють за допомогою різноманітних процедур, серед яких можна знайти, наприклад, реакцію Кляйзена-Шмідта між бензальдегдом загальної формули (IV) та ацетоном або 1,1,1-трифторацетоном у присутності водного розчину гідроксиду лужного металу, наприклад, гідроксиду натрію або гідроксиду калію, або оцтової кислоти та піперидину, реакцію Віттіга-Хорнера між бензальдегдом загальної формули (IV) та 2-оксоалкілфосфонатом у присутності водного розчину основи, такої як, наприклад, карбонат калію або бікарбонат калію, реакцію бензальдегду загальної формули (IV) з α,α-біс(триметилсиліл)-t-бутилкетиміном у присутності льюїсової кислоти, наприклад, діброміду цинку, або реакцію сполуки загальної формули (VI)



(VI)

де R₃, R₄ та R₅ мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим для загальної формули (I), з триметілапалюнієм у присутності трихлориду алюмінію.

Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, такому як, наприклад, спирт, такий як метанол або етанол, галогенований вуглеводень, такий як тетрахлорид вуглецю, хлороформ або дихлорметан, простий ефір, такий як тетрагідрофуран, етиловий ефір, діоксан або диметоксетан, вода або їх суміші. Температура реакції може змінюватися.

новатись у межах від -60°C до температури перегонки згаданого розчинника, тривалість реакції може становити від 2 год до декількох днів

Метод Е-4

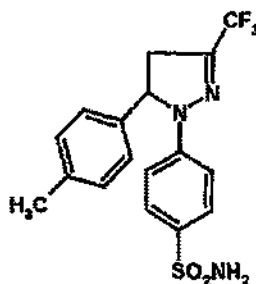
Одержання сполук загальної формули (II), де R_1 та R_2 представляють собою атом водню, та R_3 , R_4 та R_5 мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим для згаданих сполук загальної формули (I), здійснюють за допомогою різноманітних методів, серед яких можна знайти, наприклад, реакцію Віттіга-Хорнера з бензальдегідом загальної формули IV з подальшим відновленням ненасиченого α , β -складного ефіру за допомогою гідриду металу, наприклад, гідриду діізобутилалюмінію (Дибалу), за допомогою реакції бензальдегіду загальної формули IV з α , α -біс(триметилсиліл)-*t*-бутилацетальдиміном у присутності льюїсової кислоти, наприклад, дибромиду цинку, або шляхом конденсації бензальдегіду загальної формули IV з ацетальдегідом у присутності гідроксиду лужного металу, такого як гідроксид натрію або гідроксид калію

Метод F

Одержання згаданих сполук загальної формули (I), де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які було наведено перед тим, та один із R_5 та R_6 представляє собою атом водню, хлору або фтору, металну, трифторметильну, метоксильну або трифторметоксильну групу, та інший із R_5 та R_6 є ацетиламіносультонільною групою, здійснюють шляхом реагування сполуки загальної формули (I), де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 та R_8 мають ті ж самі значення, які були наведені перед тим, та один із R_5 та R_6 представляє собою атом водню, хлору або фтору, метильну, трифторметильну, метоксильну або трифторметоксильну групу, та інший із R_5 та R_6 є ацетиламіносультонільною групою, із придатним реагентом, таким як, наприклад, ацетилхлорид або ацетилангідрид. Згадану реакцію здійснюють за відсутності розчинника або у придатному розчиннику, такому як, наприклад, диметилформамід або піридин. Найпридатніші температури змінюються у межах від 0°C до температури перегонки, тривалість реакції може становити від 15хв до 14год

Цей винахід надає фармацевтичні композиції, до складу яких, разом із фармацевтичне прийнятним наповнювачем, входить як мінімум одна сполука загальної формули (I) або її фізіологічно прийнятна сіль. Цей винахід має також відношення до застосування сполуки загальної формули (I) або її фізіологічне прийнятних солей для виготовлення лікарського засобу для лікування запалення та/або лікування інших захворювань, пов'язаних із запаленням. У прикладах, які наведено далі, представлено одержання нових сполук за цим винаходом. Розкрито також деякі типові форми використання для різних галузей застосування, а також фармацевтичні прописи, придатні для згаданих сполук, які представляють собою мету цього винаходу. Приклади, які наведено далі, представлено з ілюстративною метою і вони ні у якому разі не повинні обмежувати обсяг цього винаходу.

Приклад 1 (позиція 1 наведених Таблиць) 1-(4-аміносультонільфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол



Одержання (Е)-1,1,1-трифтор-4-(4-метилфеніл)-3-бутен-2-ону (Метод Е-1)

До колби з сухою інертною атмосферою вносять 15мл безводного тетрагідрофурану і згадану колбу охолоджують до температури -70°C . Додають розчин 2М LDA у суміші тетрагідрофурану-гексану (5мл, 10ммоль) та діетилметилфосфонат (0,75мл, 5ммоль), який було розчинено у 5мл тетрагідрофурану, і вміст згаданої колби збовтують впродовж 30хв. Після цього додають краплі за краплею N-фенілтрифторацетимідоішорид (1,04г, 5ммоль) (який було одержано за описом, який було наведено у роботі Тамура К. (Tamura K), Міцукамі Г. (Mizukami H.) та інших, I Org Chem, 1993, 58, 32-35) із продовженням збовтування за тих же самих умов впродовж 1 год. Додають п-толуїловий альдегід (0,6г, 5ммоль), видаляють охолоджувальну баню і вміст згаданої колби продовжують збовтувати при кімнатній температурі впродовж 16год. Додають 10мл 2N HCl зі збовтуванням впродовж подальших 4год. Тетрагідрофурани видаляють на роторному випарювачі, одержану суміш екстрагують за допомогою етилового ефіру (3x20мл), одержані змішані органічні екстракти промивають 5% розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію до одержання pH приблизно 6. Одержану суміш висушують над безводним сульфатом натрію та випарюють. Одержане неочищене масло очищають засобами гелі-хроматографії на колонках під тиском (з елюванням сумішшю AcOEt петролейного ефіру 1:9) з одержанням (Е)-1,1,1-трифтор-4-(4-метилфеніл)-3-бутен-2-ону (0,8г, вихід 75%) у формі прозорого масла.

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

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,4 (s, 3H), 6,97 (d, J=18Гц, 1H), 7,25 (d, J=9Гц, 2H), 7,54 (d, J=9Гц, 2H), 7,95 (d, J=18Гц, 1H)

Тонкошарова хроматографія (ТШХ) (Петролейний ефір) Rf=0,16

Одержання 1-(4-аміносультонільфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразолу (Метод А)

Розчин 4-(аміносультоніль) фенілпдазинхлоридрату (0,82г, 3,69ммоль) та (Е)-1,1,1-трифтор-4-(4-метилфеніл)-3-бутен-2-ону (0,79г, 3,69ммоль) у 15мл оцтової кислоти нагрівають у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки впродовж 3год у атмосфері азоту. Згаданий розчин охолоджують, випарюють до води та екстрагують за допомогою AcOEt. Одержаний органічний розчин промивають водою, висушують над безводним сульфатом натрію та випарюють до сухості.

під вакуумом. Неочищений продукт, який було одержано таким чином, кристалізують з суміші ЕтОН-петролейного ефіру з одержанням 1-(4-аміносультонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразолу (0,65г, вихід 45%). Температура плавлення (т_p)=140-3°C

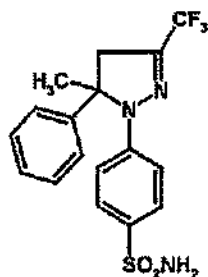
ІЧ (КВг, см⁻¹) 3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,34 (s, 3H), 2,99-3,06 (dd, J=9Гц та 14Гц, 1H), 3,66-3,73 (dd, J=12,6Гц та 14Гц, 1H), 4,69 (широкий s, 2H), 5,38-5,45 (dd, J=8,9Гц та 12,6Гц, 1H), 7,04-7,11 (2d, J=8,1Гц та 9,3Гц, 4H), 7,17 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,70 (d, J=9,3Гц, 2H)

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 20,9, 41,2, 64,5, 113,4, 120,5 (q, J=268Гц), 125,3, 127,6, 130,1, 133,2, 136,7, 138,3, 138,8 (q, J=38Гц), 146,0

ТШХ (AcOEt) Rf=0,89

Приклад 2 (позиція 2 у наведених Таблицях)
1-(4-аміносультонілфеніл)-4,5-дигідро-5-феніл-5-метил-3-трифторметил-1Н-піразол



Одержання (Е)-1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-3-бутен-2-ону (Метод Е-2) До розчину диметилсульфиду-трифториду бору (3,9г, 30ммоль) у 75мл дихлорметану, який було охолоджено до температури -60°C, повільно додають трифтороцтовий ангідрид (6,3г, 30ммоль). Одержану суміш збовтують впродовж 10 хв і повільно додають розчин α-метилстиролу (3,54г, 30ммоль) у 15мл дихлорметану з утриманням температури на рівні -60°C. Після цього температуру суміші підвищують до рівня -50°C, витримують на цьому рівні впродовж 15хв, після чого температуру суміші підвищують до рівня 0°C та за згаданих умов суміш збовтують впродовж 30хв. Додають 50мл етилового ефіру та 50мл 10% водного розчину бікарбонату натрію. Одержані фази відокремлюють та одержану водну фазу промивають додатково кількістю ефіру. Змішані ефірні фази промивають водою, висушують над безводним сульфатом натрію та випарюють до сухості на роторному випарювачі. Одержаний таким чином неочищений продукт очищають засобами гель-хроматографії на колонках під тиском з елююванням петролейним ефіром 2,0г (51%) вихідного α-метилстиролу, який не вступив до реакції, та 2,35г (Е)-1,1,1-трифтор-4-феніл-3-бутен-2-ону (вихід 75%) було виділено у формі безбарвного масла.

ІЧ (плівка, см⁻¹) 1709, 1596, 1204, 1142, 1142, 1072

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,71 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,6 (m, 2H)

Одержання 1-(4-аміносультонілфеніл)-4,5-

дигідро-5-феніл-5-метил-3-трифторметил-1Н-піразолу (Метод А)

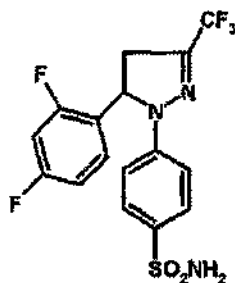
До колби з інертною атмосферою додають (Е)-1,1,1-трифтор-4-метил-4-(4-метилфеніл)-3-бутен-2-он (1,75г, 8,2ммоль), 4-(аміносультоніл) фенілгідазину хлорідат (2г, 9ммоль) та піперидин (0,85г, 10ммоль), які було розчинено у 100мл етанолу, та нагрівають при температурі перегонки впродовж 5,5год. Одержану суміш охолоджують, згаданий розчинник видаляють за допомогою роторного випарювача, до одержаного залишку додають воду і одержаний розчин екстрагують за допомогою AcOEt. Одержану органічну фазу промивають водою, сушать над безводним сульфатом натрію та випарюють до сухості. Одержаний неочищений продукт очищають засобами гель-хроматографії на колонках під тиском з елююванням сумішшю AcOEt-петролейного ефіру (4/6) з одержанням 1-(4-аміносультонілфеніл)-4,5-дигідро-5-феніл-5-метил-3-трифторметил-1Н-піразолу у формі твердої речовини білого кольору (1,46г, вихід 47%) з температурою плавлення = 60-6°C

ІЧ (КВг, см⁻¹) 3384, 3268, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,6 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 4,5 (широкий s, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,4-7,55 (m, 4H), 7,7 (d, 2H)

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 27,6, 54,2, 63,1, 114,6, 124,0 (q, J=268Гц), 125,8, 127,4, 127,8, 129,1, 131,0, 142,0 (q, J=38Гц), 142,6, 147,5

Приклад 3 (позиція 3 у наведених Таблицях)
1-(4-аміносультонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразол



Одержання (Е)-1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-ону (Метод Е-3)

У колбі 2,4-дифторбензальдегід (20г, 0,14моль), льодяну оцтову кислоту (12,2г, 0,2моль) та піперидин (12,2г, 0,14моль) розчиняють у тетрагідрофурані (300мл). Одержаний розчин охолоджують до температури 5-10°C та барботують CF₃COCH₃ (8г, 0,07моль). Згаданий розчин видаляють з охолоджувальної бані, температуру підвищують до рівня кімнатної і одержану суміш витримують при згаданій температурі впродовж 1,5 год із постійним збовтуванням. Знову додають CF₃COCH₃ (5г, 0,045моль) і одержану суміш збовтують впродовж 1,5год. Цей етап повторюють до додавання в загальній кількості 35г (0,31моль) CF₃COCH₃. Додають 20% розчин (50мл) і згаданий розчинник видаляють під зниженим тиском. Додають 50мл води і одержаний розчин екстрагують за допомогою AcOEt. Одержану органічну фазу промивають водою, 5% H₂SO₄, водою і одержану суміш висушують над безводним сульфатом натрію.

Одержаний розчин фільтрують та випарюють. Одержаний неочищений продукт дистилують з одержанням 18,1г (Е)-1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-ону з температурою плавлення 50-1°C.

ІЧ (KBr, см⁻¹) 1717, 1602, 1583, 1277, 1146, 1059, 706

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 6,9 (m, 2H), 7,05 (d, J=16Гц, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (d, J=16Гц, 1H)

Одержання 1-(4-аміносультоніфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу (Метод А)

Розчин 4-(аміносультоніфеніл)фенілгідазину хлоргідрату (47,8г, 0,21моль) та (Е)-1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-ону (53,1г 95%, 0,21моль) у 315мл оцтової кислоти нагрівають у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки впродовж 24год у атмосфері азоту. Одержану суміш охолоджують, випарюють до води та фільтрують. Одержану суміш промивають толуолом та одержаний таким чином неочищений продукт кристалізують з ізопропанолу. Одержують 46,2г. Із концентрованого кристалізаційного маточного розчину додатково одержують 12,6г продукту. В загальній кількості одержують 58,8г (68%) 1-(4-аміносультоніфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу з температурою плавлення 160-2°C.

Можна вдаватися також до наведеної далі процедури.

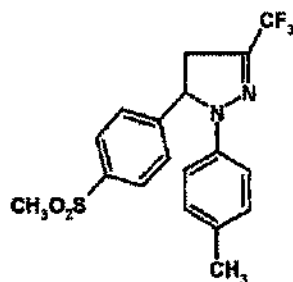
У колбі з інертною атмосферою у 45мл етанолу розчиняють етоксид натрію (0,53г, 7,72ммоль). Додають 1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-он (який було одержано за методом Е-1) (0,913г, 3,86 ммоль) та 4-(аміносультоніфеніл)фенілгідазину хлоргідрат (0,87г, 3,87ммоль) і одержану суміш нагрівають у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки впродовж 16год. Згадану суміш охолоджують, випарюють до сухості, додають холодну воду і одержану суміш підкислюють шляхом додавання оцтової кислоти. Тверду речовину, яка випала до осаду, відфільтровують. Одержану тверду речовину знову розчиняють у ефірі, обробляють активним С, фільтрують, згаданий розчинник видаляють за допомогою роторного випарювача. Одержаний залишок кристалізують із суміші етилового ефіру-петролейного ефіру (50/50) з одержанням 1-(4-аміносультоніфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу (1,02г, вихід 85%) у формі твердої речовини з температурою плавлення 160-2°C.

ІЧ (KBr, см⁻¹) 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,0 (dd, J=6,3 та 11,4Гц, 1H), 3,80 (dd, J=11,4Гц та 12,6Гц, 1H), 4,79 (широкий s, 2H), 5,70 (dd, J=6,3 Гц та 12,6Гц, 1H), 6,8-6,95 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,7Гц, 2H)

Приклад 4 (позиція 4 наведених Таблиць) 4,5-дигідро-1-(4-метилфеніл)-5-(4-метилсультоніфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол

(Метод А)

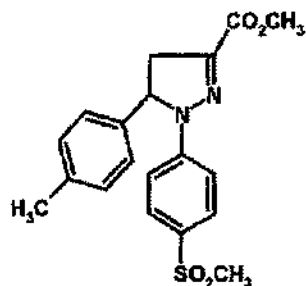


У колбі з інертною атмосферою у 50мл етанолу розчиняють (Е)-1,1,1-трифтор-4-(4-метилсультоніфеніл)-3-бутен-2-он (який було одержано за методом Е-1) (1,83г, 6,58ммоль) та 4-метилфенілгідазину хлоргідрат (1,04г, 6,58ммоль). Додають декілька крапель хлористоводневої кислоти і одержану суміш нагрівають у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки впродовж 4 днів. Одержану суміш охолоджують, одержаний продукт кристалізують. Згаданий розчин фільтрують, одержаний продукт рекристалізують з етанолу. Одержують 4,5-дигідро-1-(4-метилфеніл)-5-(4-метилсультоніфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол (0,8г, вихід 32%) у формі твердої речовини з температурою плавлення 140-3°C.

ІЧ (KBr, см⁻¹) 1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,2 (s, 3H), 2,9 (dd, J=7,8Гц та 17,1Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,7 (dd, J=12,9Гц та 17,1Гц, 1H), 5,45 (dd, J=7,8Гц та 12,9Гц, 1H), 6,8 (d, J=8,4Гц, 2H), 7 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,9 (d, J=8,4Гц, 2H)

Приклад 5 (позиція 39 у наведених Таблицях) Метил 4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсультоніфеніл)-1Н-піразол-3-карбоксилат (Метод В)



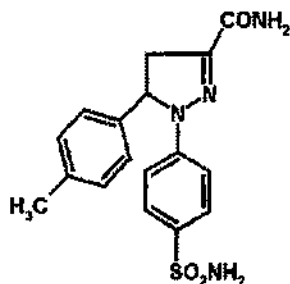
4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсультоніфеніл)-1Н-піразол-3-карбонову кислоту (6,9г, 19,3ммоль) та тіонілхлорид (3,5мл, 48ммоль) розчиняють у 50мл тетрагідрофурану і одержану суміш збовтують при кімнатній температурі впродовж 16год. Одержану суміш випарюють до сухості на роторному випарювачі, одержаний таким чином неочищений хлорангідрид розчиняють у 150мл метанолу у колбі з інертною атмосферою, додають 8мл (58ммоль) триетиламіну і одержану суміш збовтують при кімнатній температурі впродовж 2год. Додають воду, одержану тверду речовину відфільтровують та промивають великою кількістю води та метанолу. Таким чином одержують необхідний метиловий ефір (5,8г, ви-

хід 82%) у формі твердої речовини кремового кольору з температурою плавлення 155-160°C

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

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,3 (s, 3H), 3 (s, 3H), 3,1 (dd, $J=6\text{Гц}$ та $18,3\text{Гц}$, 1H), 3,75 (dd, $J=12,6\text{Гц}$ та $18,3\text{Гц}$, 1H), 5,4 (dd, $J=6\text{Гц}$ та $12,6\text{Гц}$, 1H), 7-7,25 (m, 6H), 7,7 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H)

Приклад 6 (позиція 41 у наведених Таблицях)
Одержання 1-(4-аміносультонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду (Метод С)



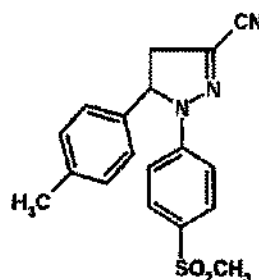
1-(4-аміносультонілфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-3-карбонову кислоту (3,7г, 10,3ммоль) та тїонілхлорид (3г, 25,8ммоль) розчиняють у 70мл тетрагідрофурану та збовтують при кімнатній температурі впродовж 16год. Одержану суміш випарюють до сухості на роторному випарювачі, одержаний таким чином неочищений хлорангідрид розчиняють у 30мл метанолу у колбі з інертною атмосферою та охолоджують до температури 0°C. Додають 9мл концентрованого розчину гідроксиду амонію, який було розчинено у 20мл тетрагідрофурану. Одержану суміш збовтують при кімнатній температурі впродовж 16 год і згаданий розчинник видаляють за допомогою роторного випарювача. До одержаного залишку додають воду, одержану суміш екстрагують за допомогою етилацетату, який промивають водою, сушать над безводним сульфатом натрію та випарюють до сухості. Одержаний таким чином неочищений залишок кристалізують із суміші етилацетату-петролейного ефіру з одержанням 2,6г (вихід 72%) необхідної сполуки з температурою плавлення 210-5°C.

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

^1H -ЯМР ($d_4\text{-CH}_3\text{OH}$) δ 2,4 (s, 3H), 3,05 (dd, $J=6\text{Гц}$ та $17,7\text{Гц}$, 1H), 3,8 (dd, $J=12,9\text{Гц}$ та $17,7\text{Гц}$, 1H), 5,6 (dd, $J=6\text{Гц}$ та $12,9\text{Гц}$, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,75 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H)

Приклад 7 (позиція 43 у наведених Таблицях)
Одержання 3-ціано-4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсультонілфеніл)-1H-піразолу

(Метод D)

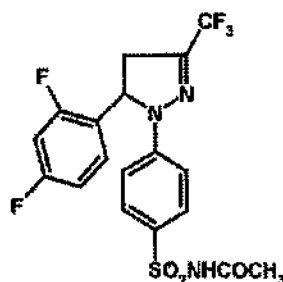


До колби з інертною атмосферою вносять 6,3мл безводного диметилформаміду, згадану колбу охолоджують до температури 0°C і повільно додають 2,1мл тїонілхлориду. Вміст згаданої колби збовтують впродовж 2 год за згаданих умов. Додають розчин 4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсультонілфеніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду (3,8г, 10,6ммоль) у 30мл диметилформаміду, одержану суміш збовтують впродовж 5год при температурі 0°C та, у подальшому, впродовж 16год при кімнатній температурі. Вміст згаданої колби виливають на лід, одержаний твердий осад відфільтровують. Одержують 3,35г (вихід 93%) неочищеного продукту, який кристалізують з етилацетату з одержанням твердої речовини жовтого кольору з температурою плавлення 162-4°C.

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

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,3 (s, 3H), 3-3,1 (s+dd, 4H), 3,75 (dd, $J=12,6\text{Гц}$ та 18Гц , 1H), 5,5 (dd, $J=6,3\text{Гц}$ та $12,6\text{Гц}$, 1H), 7-7,2 (m, 6H), 7,7 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H). Приклад 8 (позиція 64 у наведених Таблицях) 1-(4-ацетиламіносультонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1H-піразол

(Метод F)



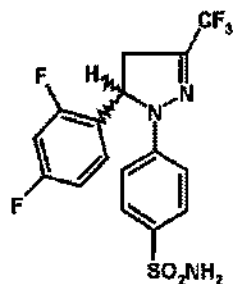
0,58г (1,43ммоль) 1-(4-аміносультонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1H-піразолу та 2мл ацетилхлориду нагрівають у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки впродовж 2год. Одержану суміш охолоджують, випарюють до сухості під зниженим тиском, одержаний залишок розчиняють у AcOEt , промивають водою, висушують над Na_2SO_4 та випарюють до сухості. Одержують 0,49г (76%) 1-(4-ацетиламіносультонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1H-піразолу у формі твердої речовини білого кольору з температурою плавлення 172-4°C.

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

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,0 (s, 3H), 3,0 (dd, $J=6,6\text{Гц}$

та 18,0Гц, 1H), 3,8 (dd, J=12,9Гц та 18,0Гц, 1H), 5,7 (dd, J=6,6Гц та 12,9Гц, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,05 (m+d, 3H), 7,85 (d, J=8,7Гц, 2H), 8,1 (s, 1H)

Приклади 9 та 10 (позиції 75 та 76 в наведених Таблицях) (+)-1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1H-піразол та (-)-1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1H-піразол



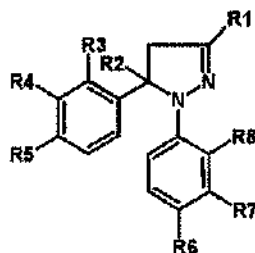
Рацемічну суміш (±) -1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1H-піразолу розділяють на складові енантіомери засобами високоефективної рідинної хроматографії за допомогою колонки CHIRALPAK AS із частинками розміром 10мкм та габаритами

25x2см (Daicel), мобільна фаза=0,1% розчин діетиламіну у метанолі, швидкість потоку 8мл/хв. У разі часу утримання 7,4хв одержують (+)-1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1H-піразол у вигляді твердої речовини білого кольору з температурою плавлення 173-4°C, енантіомерна чистота 99,9%, $[\alpha]_D^{25} = +183,9$ (c=1 CH₃OH). У разі часу утримання 9,2хв одержують (-)-1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1H-піразол у вигляді твердої речовини білого кольору з температурою плавлення 173-4°C, енантіомерна чистота >99,9%, $[\alpha]_D^{25} = -189,4$ (c=1 CH₃OH).

За допомогою цих же самих процедур було одержано приклади, які відповідають позиціям 77 та 78 у наведених таблицях.

У Таблиці 1 наведено деякі приклади, які охоплюються загальною формулою (I), та у Таблиці 2 наведено дані для ідентифікування згаданих сполук. Приклади 1-36, Приклади 44-63 та Приклади 65-74 було одержано за методом А, приклади 37-39 за методом В, приклади 40-42 за методом С, приклад 64 за методом F та енантіомерно чисті сполуки 75-78 було одержано методом поділу згаданої рацемічної суміші.

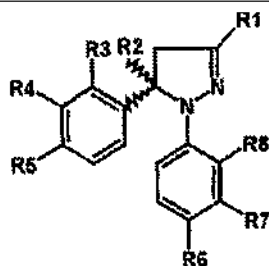
Таблиця 1



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

Продовження табл 1

25	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ CH ₃	H	H
26	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
27	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
28	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
29	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
30	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
31	H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
32	H	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
33	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
34	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
35	CO ₂ H	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
36	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
37	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
38	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
39	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
40	CONH ₂	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
41	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
42	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
43	CN	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
44	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
45	CF ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
46	CF ₃	H	H	F	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
47	CF ₃	H	F	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
48	CF ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
49	CF ₃	H	OCH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
50	CHF ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
51	CF ₃	H	F	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H
52	CF ₃	H	Cl	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
53	CF ₃	H	F	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
54	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
55	CF ₃	H	CH ₃		H	SO ₂ NH ₂	H	H
56	CF ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
57	CHF ₂	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
58	CF ₃	H	CF ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
59	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F
60	CF ₃	H	Cl	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
61	CF ₃	H	F	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
62	CF ₃	H	CH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
63	CF ₃	H	F	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
64	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NHAc	H	H
65	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	H
66	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
67	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	F
68	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	CH ₃
69	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	F	H
70	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
71	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
72	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	Cl
73	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
74	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	Cl



Приклад	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	Енантімерна чистота (%)	Постійна оптичного обертання $[\alpha]_D$
75	CF ₃									
76	CF ₃									
77	CF ₃									
78	CF ₃									
79	CF ₃									

Таблиця 2

Приклад	Температура розтоплення (°C)	Інфрачервоний (КВт) (см ⁻¹)	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) (% мЛН ⁻¹)
1	140-3	3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097	2,34 (s, 3H); 3 (dd, J=6,9, 14 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 14 Гц, 1H); 4,7 (широкий s, 2H); 5,4 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 7,1 (2d, J=8,1, 9,3 Гц, 4H); 7,2 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,7 (d, J=9,3 Гц, 2H)
2	60-6	3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703	1,6 (s, 3H); 2,8 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 4,5 (широкий s, 2H); 7,2 (m, 3H); 7,4-7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 2H)
3	160-2	3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067	3 (dd, J=6,3, 11,4 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=11,4, 12,6 Гц, 1H); 4,8 (широкий s, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1(m, 3H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
4	140-3	1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774	2,2 (s, 3H); 2,9 (dd, J=7,8, 17,1 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,9, 17,1 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=7,8, 12,9 Гц, 1H); 6,8 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8,4 Гц, 2H)

	29	61137	30
5	156-7	3350, 3269, 1596, 1315, 1188, 1142, 1101	3,04 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,9, 18 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,45 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 7,0 (d, J=9 Гц, 2H); 7,2 (d, J=6,6 Гц, 2H); 7,3 (m, 3H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
6	137-40	1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771	3,0 (s, 3H); 3,06 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,8, 18,1 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,05 (d, J=9 Гц, 2H); 7,2 (d, J=7,8 Гц, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
7	115-19	1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775	2,3 (s, 3H); 3,0 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 19 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 19 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,1 (2d, J=8,1, 8,7 Гц, 4H); 7,2 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
8	154-6	3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740	3,0 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,1 (m, 4H); 7,2 (m, 2H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
9	121-22	1592, 1509, 1148, 1120, 774	3,0 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 17,4 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,4 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,6 та 12,6 Гц, 1H); 7,0 (m, 4H); 7,2 (m, 2H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
10	103-5	1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827	2,9 (dd, J=8,4, 17,4 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,4 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=8,4, 12,6 Гц, 1H); 6,9 (m, 4H); 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H)
11	153-5	3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066	3 (dd, J=6,9 та 18 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 4,7 (широкий s, 2H); 5,4 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 7,0 (m, 4H); 7,2 (m, 1H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
12	198-200	1596, 1320, 1303, 1138, 775	2,9-3,0 (dd+s, 4H); 3,85 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,8 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,0 (2d, J=9 Гц, 3H); 7,2 (d, J=9 Гц, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,8 (d, J=9 Гц, 2H)
13	143-5	3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	2,95 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,3, 18,3 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,8 (dd, J=6,3, 12,3 Гц, 1H); 7,0 (2d, 3H); 7,2 (d, J=8,7 Гц, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,7 (d, J=8,1 Гц, 2H)
14	124-6	3370, 3240, 1595, 1331, 1154, 1103	(d ₆ -DMSO): 2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,3, 18 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=13,2, 18 Гц, 1H); 5,9 (dd, J=6,3, 13,2 Гц, 1H); 6,8 (широкий s, 1H); 7,0 (d, J=9 Гц, 2H); 7,1 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,6 (d, J=9 Гц, 2H)

15	125-8	3370, 3265, 1595, 1329, 1158, 1066	(d ₆ -DMSO): 2,3 (s, 3H); 3 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7-7,15 (m, 5H); 7,25 (t, 1H); 7,6 (d, J=9 Гц, 2H)
16	166-8	3330, 3239, 1597, 1334, 1122, 769	3,05 (dd, J=6,3, 17,7 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,7 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7-7,2 (m, 5H); 7,3 (m, 1H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
17	117-121	1594, 1304, 1150, 1119, 776	3 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 17,1 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 17,1 Гц, 1H); 5,75 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 7-7,2 (m, 5H); 7,3 (m, 1H); 7,75 (d, J=9 Гц, 2H)
18	132-3	3323, 3249, 1596, 1323, 1179, 1131, 741	3 (dd, J=7,2, 16,8 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,9, 16,8 Гц, 1H); 4,8 (широкий s, 2H); 5,4 (dd, J=7,2, 12,9 Гц, 1H); 6,9 (d, J=9 Гц, 1H); 7,05 (m, 4H); 7,4 (m, 1H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
19	149-151	1593, 1296, 1144, 965, 789	3 (s+dd, 4H); 3,75 (dd, J=12,6, 13,8 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 6,9-7,1 (m, 5H); 7,4 (m, 1H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
20	125-8	3336, 3254, 1593, 1329, 1156, 1112, 834	3 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,7 (s+dd, 4H); 4,75 (широкий s, 2H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 6,9 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,05 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,1 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,4 Гц, 2H)
21	171-3	3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153	3 (dd, J=6,9, 18,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 4,7 (широкий s, 2H); 5,4 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 7-7,2 (m, 4H); 7,3 (m, 1H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
22	134-7	3386, 3265, 1595, 1259, 1159	(d ₆ -DMSO): 3 (dd, J=6,18, 3 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,9, 18,3 Гц, 1H); 5,9 (dd, J=6, 12,9 Гц, 1H); 7,05 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,1 (широкий s, 2H); 7,4 (s, 4H); 7,6 (d, J=8,7 Гц, 2H)
23	152-4	3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831	3,05 (dd, J=6,6, 18,6 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 18,6 Гц, 1H); 4,7 (широкий s, 2H); 5,7 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 6,8 (m, 1H); 7-7,2 (m, 4H); 7,7 (d, J=7,8 Гц, 2H)
24	158-160	3361, 3270, 1593, 1325, 1168, 1140, 821	2,3 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,9, 17,7 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 17,7 Гц, 1H); 4,7 (широкий s, 2H); 5,6 (dd, J=6,9, 12,9 Гц, 1H); 6,8-7,0 (m, 4H); 7,1 (s, 1H); 7,7 (d, J=8,4 Гц, 2H)

25	132-5	1595, 1325, 1281, 1135, 774	3(s+dd, 4H); 3,8 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 6,9-7,05 (m, 4H); 7,2 (m, 1H); 7,75 (d, J=9 Гц, 2H)
26	206-8	3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817	(d ₆ -DMSO): 2 (s, 3H); 2,65 (dd, J=5,6, 20 Гц, 1H); 3,55 (dd, J=12,6, 20 Гц, 1H); 5,35 (dd, J=5,6, 12,6 Гц, 1H); 6,8 (d, J=8,4 Гц, 2H); 6,95 (s, 2H); 7,1-7,25 (m, 4H); 7,5 (d, J=8,4 Гц, 2H)
27	120-3	1590, 1508, 1293, 1141	2,1 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6, 18,3 Гц, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,5 (dd, J=12, 18,3 Гц, 1H); 5,1 (dd, J=6, 12 Гц, 1H); 6,9 (d, J=9 Гц, 2H); 7 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,6 (d, J=9 Гц, 2H)
28	195-7	3300, 3210, 1594, 1509, 1330, 1157	(d ₄ -CH ₃ OH): 2 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,6 (dd, J=5,4, 17,7 Гц, 1H); 3,5 (dd, J=11,7, 17,7 Гц, 1H); 5,3 (dd, J=5,4, 11,7 Гц, 1H); 6,8 (d, J=8,7 Гц, 2H); 6,9 (s, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,5 (d, J=8,7 Гц, 2H)
29	113-7	1592, 1509, 1298, 1142, 771	2,1 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6,3, 20 Гц, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,5 (dd, J=13, 20 Гц, 1H); 5,1 (dd, J=6,3, 13 Гц, 1H); 6,9 (d, J=9 Гц, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,6 (d, J=9 Гц, 2H)
30	190-4	3344, 3263, 1596, 1329, 1155, 616	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,9 (dd, J=6, 18,3 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12, 18,3 Гц, 1H); 5,3 (dd, J=6, 12 Гц, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,4 (m, 5H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
31	206-8	1595, 1290, 1144, 774	2,9 (s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,3, 18,3 Гц, 1H); 5,1 (dd, J=6,3, 12,3 Гц, 1H); 6,9 (s, 1H); 7 (d, J=9 Гц, 2H); 7,3 (m, 5H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
32	197-202	3320, 3250, 1594, 1325, 1165	(d ₆ -DMSO): 2 (s, 3H); 2,7 (dd, J=5,4, 18 Гц, 1H); 3,6 (dd, J=12, 18 Гц, 1H); 5,5 (dd, J=5,4, 12 Гц, 1H); 6,85 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7 (s, 2H); 7,4 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,5 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,1 Гц, 2H)
33	136-8	1595, 1512, 1325, 1141, 771	2,1 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6,3, 19 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,5 (dd, J=12,6, 19 Гц, 1H); 5,2 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,9 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,35 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,6 (2d, 4H)
34	172-6	3304, 3237, 1706, 1326, 1138	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,35 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 18,6 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,6, 18,6 Гц, 1H); 5,5 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)

35		61137	36
35	157-164	3247, 1700, 1595, 1333, 1150, 1098	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1 (dd, J=6, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6, 12,6 Гц, 1H); 7,2-7,5 (m, 7H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
36	202-5	1730, 1582, 1275, 1206, 1134, 1087	(d ₆ -DMSO): 2,2 (s, 3H); 2,8 (dd, J=6,3, 18 Гц, 1H); 3,05 (s, 3H); 3,8 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H); 13,2 (широкий s, 1H)
37	192-7	3306, 3231, 1706, 1324, 1158	2,2 (s, 3H); 3 (dd, J=6,3, 18 Гц, 1H); 3,2 (широкий s, 2H); 3,65 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 3,8 (s, 3H); 5,4 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7-7,1 (m, 6H); 7,6 (d, J=8,7 Гц, 2H)
38	84-90	3308, 3224, 1700, 1317, 1147, 1094	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1 (dd, J=6, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (s+dd, 4H); 5,7 (dd, J=6, 12,9 Гц, 1H); 7,2-7,4 (m, 7H); 7,75 (d, J=8,7 Гц, 2H)
39	155-160	1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089	2,3 (s, 3H); 3 (S, 3H); 3,1 (dd, J=6, 18,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6, 12,6 Гц, 1H); 7-7,25 (m, 6H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
40	200-5	3431, 3285, 1647, 1592, 1328, 1142	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1 (dd, J=6, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,9, 18,3 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6, 12,9 Гц, 1H); 7,2-7,5 (m, 7H); 7,75 (d, J=8,7 Гц, 2H)
41	210-5	3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,4 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6, 17,7 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 17,7 Гц, 1H); 5,6 (dd, J=6, 12,9 Гц, 1H); 7,2-7,3 (m, 6H); 7,75 (d, J=8,7 Гц, 2H)
42	128-132	3440, 3200, 1680, 1590, 1135	2,3 (s, 3H); 3 (s, 3H); 3,1 (dd, J=6,3, 18,6 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,6, 18,6 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 5,6 (широкий s, 1H); 6,7 (широкий s, 1H); 7-7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
43	162-4	2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143	2,3 (s, 3H); 3-3,1 (s+dd, 4H); 3,75 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 5,5 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7-7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
44	152-5	3316, 3240, 1594, 1323, 1178, 1121, 1065, 549	2,2 (s, 6H); 3 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 4,7 (широкий s, 2H); 5,4 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,95 (s+d, J=7,8 Гц, 2H); 7,1 (2d, J=7,8, 8,7 Гц, 3H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)

45	170-5	3360, 3267, 1595, 1507, 1329, 1255, 1159, 619	2,2 (s, 3H); 3 (dd, J=7,2, 18 Гц, 1H); 3,6-3,8 (s+dd, 4H); 4,6 (широкий s, 2H); 5,35 (dd, J=7,2, 12,9 Гц, 1H); 6,75 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7 (s+d, 2H); 7,1 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
46	108-114	3383, 2270, 1595, 1519, 1329, 1277, 1160, 1066	3 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,3, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (s, 3H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,3 Гц, 1H); 6,95 (m, 3H); 7,05 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
47	157-9	3357, 3267, 1630, 1595, 1508, 1330, 1264, 1158, 1066	3,05 (dd, J=6,3, 18 Гц, 1H); 3,7-3,8 (s+dd, 4H); 4,8 (широкий s, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,9 Гц, 1H); 6,6-6,7 (m, 2H); 6,95 (t, J=8,7 Гц, 1H); 7,05 (d, J=9 Гц, 2H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
48	121-6	3376, 3268, 1593, 1507, 1329, 1160	2,9 (dd, J=6, 18 Гц, 1H); 3,65 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,9 (s, 2H); 5,65 (dd, J=6, 12,6 Гц, 1H); 6,35 (d, J=8,7 Гц, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,9 (d, J=8,7 Гц, 1H); 7 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
49	179-82	3317, 3231, 1593, 1507, 1326, 1178	(d ₆ -DMSO): 2,95 (dd, J=5,4, 18 Гц, 1H); 3,7-3,8 (m, 4H); 5,8 (dd, J=5,4, 12,6 Гц, 1H); 6,7 (dd, J=8,1, 10,5 Гц, 1H); 6,9-7,1 (m, 6H); 7,6 (d, J=8,7 Гц, 2H)
50	181-3	3348, 3268, 1593, 1321, 1165	2,25 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,85 (dd, J=6,9, 18 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 6,5 (t, J=5,4 Гц, 1H); 6,8-6,9 (m, 4H); 7 (s, 1H); 7,65 (d, J=9 Гц, 2H)
51	159-61	3382, 3285, 1595, 1514, 1328, 1161	3 (dd, J=6,3, 17,7 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,6, 17,7 Гц, 1H); 4,7 (s, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,8 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 7 (d, J=9 Гц, 2H); 7,75 (d, J=9 Гц, 2H)
52	167-9	3318, 3239, 1593, 1503, 1492, 1321, 1068	(d ₆ -DMSO): 3 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,95 (dd, 12,9, 18,3 Гц, 1H); 5,95 (dd, J=6,3, 12,9 Гц, 1H); 7 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,1-7,2 (m, 4H); 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,65 (d, J=8,7 Гц, 2H)
53	170-3	3425, 3284, 1595, 1330, 1138	(d ₆ -DMSO): 3,2 (dd, J=5,7, 18 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,9, 18 Гц, 1H); 6 (dd, J=5,7, 12,9 Гц, 1H); 7,1 (m, 4H); 7,4-7,7 (m, 4H); 7,8 (d, J=10,8 Гц, 1H)

	39	61137	40
54	212-4	3376, 3277, 1597, 1332, 1274, 1132	2,8 (dd, J=6,3, 18,5 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=13, 18,5 Гц, 1H); 5,75 (dd, J=6,3, 13 Гц, 1H); 6,1 (s, 2H); 6,8 (d, J=8,5 Гц, 2H); 7,2 (d, J=8,3 Гц, 1H); 7,6 (d, J=8,5 Гц, 2H); 7,65 (d, J=8,3 Гц, 1H); 7,9 (s, 1H)
55	193-5	3353, 3270, 1593, 1509, 1321, 1141	(d ₆ -DMSO): 2,3 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,1, 12,2 Гц, 1H); 3,95 (dd, J=12,2, 12,9 Гц, 1H); 5,95 (dd, J=6,1, 12,9 Гц, 1H); 6,65 (широкий s, 1H); 7 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,1-7,2 (m, 4H); 7,65 (d, J=8,8 Гц, 2H)
56	148-50	3384, 3266, 1593, 1324, 1252, 1166	2,35 (s, 3H); 2,9 (dd, J=5,6, 18 Гц, 1H); 3,7-3,8 (m, 4H); 4,9 (широкий пік, 2H); 5,5 (dd, J=5,6, 12,6 Гц, 1H); 6,6 (dd, J=2,2, 8,5 Гц, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,85-6,95 (2d, 3H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
57	157-60	3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158	3 (dd, J=6,1, 17,8 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,4, 17,8 Гц, 1H); 4,75 (s, 2H); 5,6 (dd, J=6,1, 12,4 Гц, 1H); 6,5 (t, J=5,4 Гц, 1H); 6,8-7 (m, 5H); 7,7 (d, J=8,8 Гц, 2H)
58	174-7	3384, 3261, 1596, 1329, 1117	2,95 (dd, J=5,6, 17,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,4, 17,3 Гц, 1H); 4,7 (широкий s, 2H); 5,8 (dd, J=5,6, 12,4 Гц, 1H); 6,95 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,5 (d, J=7,5 Гц, 1H); 7,75 (d, J=8,3 Гц, 2H)
59	105-6	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3 (s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6 Гц, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2 Гц, 1H); 6,65 (t, J=9 Гц, 1H); 6,75 (t, J=8 Гц, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H)
60	157-9	3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753	2,95 (dd, J=6,6, 18,5 Гц, 1H); 3,85 (dd, J=12,7, 18,5 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,8 (dd, J=6,6, 12,7 Гц, 1H); 6,9-7 (m, 3H); 7,1-7,3 (m, 2H); 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,7 (d, J=8,6 Гц, 2H)
61	180-5	3407, 3295, 1593, 1334, 1161	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,2 (dd, J=6,3, 18,1 Гц, 1H); 3,95 (dd, J=12,9, 18,1 Гц, 1H); 6 (dd, J=6,3, 12,9 Гц, 1H); 7,2 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,4 (d, J=10,3 Гц, 1H); 7,8 (d, J=8,8 Гц, 2H)

62	154-60	3406, 3262, 1593, 1330, 1155	2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,6, 17,8 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,7, 17,8 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,5 (dd, J=6,6, 12,7 Гц, 1H); 6,8-7 (m, 5H); 7,7 (d, J=8,8 Гц, 2H)
63	166-7	3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123	2,3 (s, 3H); 3 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,7, 18,3 Гц, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,7 Гц, 1H); 6,85-7 (m, 3H); 7,05 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,8 Гц, 2H)
64	172-4	3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165	2 (s, 3H); 3 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 18 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,85 (d, J=8,7 Гц, 2H); 8,1 (s, 1H)
65	117-21	1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063	2,95 (dd, J=7,3, 17,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,7, 17,8 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=7,3, 12,7 Гц, 1H); 6,8 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,1 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,4 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8,3 Гц, 2H)
66	114-5	1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749	2,95 (dd, J=7,6, 17,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,7, 17,8 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=7,6, 12,7 Гц, 1H); 6,9 (m, 3H); 7,15 (t, J=7,8 Гц, 2H); 7,4 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8,1 Гц, 2H)
67	98-9	1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762	3 (s+dd, 4H); 3,65 (dd, J=13,1, 17,1 Гц, 1H); 5,8 (dd, J=7,6, 13,1 Гц, 1H); 6,9 (m, 2H); 7 (t, J=8,1 Гц, 1H); 7,3 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,45 (t, J=8,3 Гц, 1H); 7,8 (d, J=8,1 Гц, 2H)
68	104-8	1617, 1496, 1310, 1253, 1154, 1113, 809	2,3 (s, 3H); 3 (m, 4H); 3,5 (dd, J=11,7, 17,1 Гц, 1H); 5,45 (t, J=11,7 Гц, 1H); 6,75 (d, J=8,5 Гц, 1H); 7 (d, J=8,5 Гц, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,45 (d, J=8 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8 Гц, 2H)
69	116-7	1616, 1587, 1498, 1310, 1155, 828	2,9 (dd, J=7,5, 16,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,7, 16,8 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=7,5, 12,7 Гц, 1H); 6,6 (m, 2H); 6,7 (d, J=11 Гц, 1H); 7,1 (dd, J=7,6, 14,9 Гц, 1H); 7,4 (d, J=8 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8 Гц, 2H)

	43	61137	44
70	114-6	1597, 1315, 1149, 1072, 959, 789	2,25 (s, 3H); 2,9 (dd, J=7,6, 17,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,9, 17,8 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=7,6, 12,9 Гц, 1H); 6,6 (d, J=7,8 Гц, 1H); 6,7 (d, J=7,8 Гц, 1H); 6,9 (s, 1H); 7 (t, J=7,8 Гц, 1H); 7,45 (d, J=8 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8 Гц, 2H)
71	132-3	1601, 1509, 1314, 1154, 1113, 809	2,2 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 3 (m, 4H); 3,5 (dd, J=11,7, 16,6 Гц, 1H); 5,4 (t, J=11,7 Гц, 1H); 6,8 (m, 2H); 6,9 (s, 1H); 7,5 (d, J=8 Гц, 2H); 7,85 (d, J=8 Гц, 2H)
72			2,95 (s, 3H); 3,15 (dd, J=6,5, 17,8 Гц, 1H); 3,65 (dd, J=12,7, 17,8 Гц, 1H); 5,95 (dd, J=6,5, 12,7 Гц, 1H); 6,95 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,1 (t, J=7,3 Гц, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,35 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H)
73			2,3 (s, 3H); 3 (s+dd, 4H); 3,5 (dd, J=11,7, 17,8 Гц, 1H); 5,5 (t, J=11,7 Гц, 1H); 6,85 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7 (m, 2H); 7,1 (d, J=6,1 Гц, 1H); 7,5 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,85 (d, J=8,3 Гц, 2H)
74	103-6	1625, 1483, 1312, 1150, 1130, 819	3 (s, 3H); 3,15 (dd, J=5,9, 17,8 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=11,7, 17,8 Гц, 1H); 5,95 (dd, J=5,9, 11,7 Гц, 1H); 7,05 (d, J=8,8 Гц, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,8 (d, J=8,1 Гц, 2H)
75	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3 (dd, J=6,3, 11,4 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=11,4, 12,6 Гц, 1H); 4,8 (широкий s, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
76	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3 (dd, J=6,3, 11,4 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=11,4, 12,6 Гц, 1H); 4,8 (широкий s, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
77	113-5	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 831	2,9 (dd, J=8,4, 17,4 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,4 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=8,4, 12,6 Гц, 1H); 6,9 (m, 4H); 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H)

78	113-4	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 827	2,9 (dd, J=8,4, 17,4 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,4 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=8,4, 12,6 Гц, 1H); 6,9 (m, 4H); 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H)
79		1603, 1318, 1148, 1060, 955, 760	3 (s, 3H); 3,1 (dd, J=8,8, 16,4 Гц, 1H); 3,6 (dd, J=12,7, 16,4 Гц, 1H); 5,6 (dd, J=8,8, 12,7 Гц, 1H); 7 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,15 (t, J=8,1 Гц, 1H); 7,3 (t, J=8,1 Гц, 1H); 7,4 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,6 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H);

Продукти, які представляють собою мету цього винаходу, є сильнодіючими, перорально активними, протизапальними лікарськими засобами та селективними інгібіторами COX-2 з явно вираженою анагетичною активністю. Вони не мають ульцерогенних ефектів та є дуже активними у випробуваннях з експериментальним артритом. Із метою демонстрування згаданих активностей, шляхом прикладу, далі наведено деякі фармакологічні випробування.

Пригнічення синтезу простагландинів в запальному ексудаті та слизовій мембрані пацієнтів

У цьому випробуванні, а також демонструванні селективного пригнічення COX-2, демонструється також протизапальна активність та відсутність впливу на шлункові простагландини після перорального введення. Згадане випробування здійснювали за модифікацією методу, опис якого було наведено у роботі О. Тофанетті (O. Tofanetti) та інших (Med. Sci. Res., 1989, 17, 745-746). Згадані продукти, які піддавали дослідженню, вводили перорально у початковій відбірковій

дозі 40 мг/кг. Через 1 год після обробки пацієнтів анестезували та до міжлопаткової зони підшкірно імплантували губку, просякнуту карагенаном. Через 6 год після імплантування згаданих пацієнтів забивали та видаляли згадані міжлопаткові губки та шлунковий слиз. У подальшому для кожного із згаданих зразків за допомогою імунологічного аналізу було визначено вміст простагландину E₂ (PGE₂) (у ексудаті з губки, з одного боку, та у шлунковому слизу, з другого). Пригнічення PGE₂ у запальному ексудаті демонструє протизапальну активність обох інгібіторів COX-2 та COX-1, у той час як пригнічення PGE₂ у шлунковому слизу розглядається як пригнічувальний ефект COX-1.

У Таблиці 3 узагальнено результати, які було одержано зі сполукою прикладу 3, та у Таблиці 4 наведено ED-50 (ефективну дозу-50) та селективність згаданої сполуки. Згадана сполука є більш сильнодіючим протизапальним засобом, аніж еталонний продукт.

Таблиця 3

Активність COX-2/COX-1 in vivo

Продукт (Доза 40мг/кг, перорально)	Пригнічення простагландину E ₂	
	Запальний ексудат	Шлунковий слиз
Приклад 3	92%	0
Мелоксикам	97%	65%
Набуметон	93%	0

Таблиця 4

ED-50 активності COX-2/COX-1 in vivo		
Продукт	Пригнічення простагландину E ₂ ED-50 (мг/кг, перорально)	
	Запальний ексудат	Шлунковий слиз
Приклад 3	3,6	>40
Набуметон	11,0	>40

Анагетична активність проти "гіпералгезії" в разі теплового стимулювання лапки пацієнта з попередньо викликаним запаленням.

У цьому дослідженні анагетичну активність у пацієнтів контролювали за методом, опис якого було наведено у роботі К. Харгрівса (K. Hargreaves) та інших (Pain, 1988, 32, 77-78). По-перше, суспензію карагенану впорскували до задньої

правої лапки кожного пацієнта. Через 2 год згадані продукти, які піддавалися вивченню, вводили перорально у відбірковій дозі 40 мг/кг. Через 2 год після зазначеної обробки до підшви кожної задньої лапки пацієнтів прикладали джерело тепла та визначали період часу, впродовж якого згадані пацієнти відводили лапку. Рівень гіпералгезії визначали шляхом порівняння відсотку алгезії лап-

ки, до якої було впорскувано карагенан, з іншою задньою лапкою. Аналгетичну активність визначали шляхом порівняння одержаних значень гіпералгезії у групах, які було піддано обробці продуктом, із відповідними показниками групи, яку було піддано обробці лише носієм.

У Таблиці 5 наведено узагальнені результа-

ти, які було одержано зі згаданою сполукою Прикладу 3, у Таблиці 6 наведено ED-50 із демонстрацією того, що згаданий продукт є більш активним, аніж інші селективні інгібітори COX-2 у випробуваннях активності проти теплової гіпералгезії.

Таблиця 5

Аналгетична активність проти гіпералгезії у разі застосування теплових стимулів	
Продукт (Доза=40 мг/кг, перорально)	% активності
Приклад 3	100%
Німесулід	97%
Набуметон	95%

Таблиця 6

ED-50 аналгетичної активності проти гіпералгезії у разі застосування теплових стимулів	
Продукт	ED-50 (мг/кг, перорально)
Приклад 3	0,2
Німесулід	1,0
Набуметон	2,1

Шлунково-кишкові ефекти (GD) індукування виразок у пацієнтів, яких було піддано дії холоду.

У цьому випробуванні визначали можливі ульцерогенні ефекти на шлунково-кишковому рівні після перорального введення. З цією метою вдавались до модифікації методу, опис якого було наведено у роботі К.Д. Рейнсфорда (K.D. Rainsford), (Agents and actions, 1975, 5, 553-558). Спочатку пацієнти одержали експериментальні продукти перорально у різних дозах. Через 2 год згаданих пацієнтів було вміщено до морозильної камери при температурі -15°C на 1 год. У подальшому їх витримували впродовж 1 год при кімнатній температурі. Після цього згаданих тварин забивали та видаляли шлунки. Шлунки витримували у фізіологічному розчині впродовж 15хв.

Після цього за допомогою аналізатора зображень Project C S V vs 1.2 визначали відсоток поверхні кожного шлунка, який було вкрито виразками. Для кожного продукту за допомогою лінійного регресійного аналізу кривої залежності дози-реакції визначали максимальну дозу, яка не викликала ульцерогенезу.

Узагальнені результати, які було одержано із згаданою сполукою прикладу 3, наведено у Таблиці 7. Було показано, що ця сполука не має ульцерогенних ефектів навіть при дуже високих дозах, чого і слід було очікувати від селективного продукту COX-2. З іншого боку, як дихлорфенак, так і піроксикам, селективні інгібітори COX-1, демонстрували ульцерогенні ефекти при дуже низьких дозах.

Таблиця 7

Індукування виразок у пацієнтів, яких було піддано дії холоду	
Продукт	Максимальна неульцерогенна доза (мг/кг, перорально)
Приклад 3	>80
Дихлорфенак	1,2
Піроксикам	1,7

Протиаартритна активність у пацієнтів

У цьому дослідженні вивчали протиаартритну активність згаданої сполуки Прикладу 3 у пацієнтів. З цією метою вдавались до методу, опис якого було наведено у роботі Б.Дж. Джаффі (B.J. Jaffee) та інших, (Agents and Actions, 1989, 27, 344-346). По-перше, через підпідшовну ділянку задньої лівої лапки пацієнтів впорскували ад'ювант Фрейнда (суспензію *Mycobacterium butyricum* у соєвій олії). Через 14 днів, коли у лапці, яка не піддавалась впорскуванню, розвинулось вторинне запалення, яке розглядалось як експериментальний артрит, розпочали лікування контрольної групи за допомогою експериментального продукту або носія. Згадану сполуку Прикладу 3 вводили

ли перорально у дозі 10мг/кг/день впродовж 11 днів. Впродовж останніх днів лікування визначали об'єм лапки із вторинним запаленням. Протиаартритну активність визначали шляхом порівняння середнього об'єму лапки із вторинним запаленням у групі, яку піддавали обробці сполукою прикладу 3, та у контрольній групі впродовж 5 днів.

Результати, які було одержано, показують, що згадана сполука прикладу 3 має високу протиаартритну активність, оскільки наслідком лікування у дозі 10мг/кг/день, перорально, було 71% пригнічення (тобто протиаартритна активність) вторинного запалення.

На основі добрих фармакодинамічних властивостей, згадані похідні піразолінів за цим вина-

ходом можна задовільним чином використовувати для лікування людей та тварин, зокрема, як протизапальні лікувальні засоби для лікування запалення та для лікування інших захворювань, пов'язаних із запаленням, наприклад, як протиартритні засоби, як аналгетики для лікування болю та мігрені або як антипіретики для лікування гарячки

При лікуванні людей, доза для введення згаданих сполук за цим винаходом змінюється як функція серйозності захворювання до лікування. За нормальних обставин, згадана доза буде становити від 100 мг/день до 400 мг/день. Згадані сполуки за цим винаходом будуть вводиться, наприклад, у формі капсул, таблеток, розчинів для впорскування або суспензій.

Далі як приклад наведено дві фармацевтичні композиції, до складу яких входять згадані сполуки, які є ціллю цього винаходу

Фармацевтичні лікарські форми

Приклад пропису для виготовлення таблетки

Приклад 3	50мг
Кукурудзяне борошно	16мг
Колоїдний діоксид кремнію	1мг
Стеарат магнію	1мг
Повідон К-90	3мг
Клейстеризований крохмаль	4мг
Мікрокристалічна целюлоза	25мг
Лактоза	200мг

Приклад пропису для виготовлення капсули

Приклад 3	100мг
Кукурудзяне борошно	20мг
Колоїдний діоксид кремнію	2мг
Стеарат магнію	4мг
Лактоза	200мг