



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47475 (13) C2

(51) 6 C07D261/08, C07D233/54,
C07D401/04, A61K31/42, A61K31/415,
C07D231/12, C07D495/04, C07D263/32,
C07C311/39, C07D207/32,
C07D307/58/(C07D495/04,335:00,231:00)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

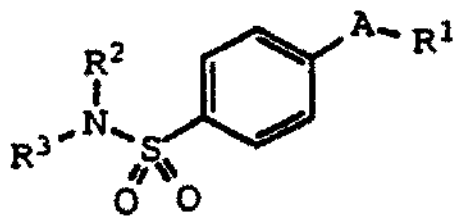
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ЗАМІЩЕНОГО БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМІДУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 98115994
(22) 11 04 1997
(24) 15 07 2002
(86) PCT/US97/05497, 11 04 1997
(31) 08/631,514
(32) 12 04 1996
(33) US
(46) 15 07 2002, Бюл. № 7, 2002 р.
(72) Теплі Джон Дж., US, Малеха Джеймс В., US,
Бьортеншо Стивен., US, Гренето Месю Дж., US,
Картер Джеффри С., US, Лі Джинглін., US, Нагара-
ян Сринивазан., US, Браун Девід Л., US, Роджер
Донелд Дж., US, Пеннінг Томас Д., US, Ханна Іш
К., US, Сю Сяндун., US, Вайер Річард М., US
(73) ДЖ Д СЬОРЛЬ ЕНД КО, US
(56) WO, 9500501, 05 01 1995
WO, 9603388, 08 02 1996
WO, 9427980, 08 12 1994
WO, 9515316, 08 06 1995
WO, 9521817, 17 08 1995
US, 5344991, 06 09 1994
(57) 1 Похідні заміщеного бензолсульфонамідів
формули I



в якій А являє собою замісник в кільці, вибраний з частково ненасиченого гетероцикліду, гетероари-
лу, циклоалкенілу та арилу, де А, необов'язково,
заміщений у доступному для заміщення положенні
одним або більше радикалами, вибраними з алкіл-
карбонілу, формілу, галогену, алкілу, галоалкілу,
оксо, ціано, нітро, карбоксилу, алкокси, амінокар-
бонілу, алкоксикарбонілу, карбоксіалкілу, ціаноал-
кілу, гідроксіалкілу, галоалкілсульфонілокси, алко-
ксіалкілоксіалкілу, карбоксіалкілоксіалкілу,
циклоалкілалкілу, алкенілу, алкінілу, гетероциклі-
лїлокси, алкілтію, циклоалкілу, арилу, гетероциклі-
лу, циклоалкенілу, аралкілу, гетероцикліалкілу,

алкілтіоалкілу, арилкарбонілу, аралкілкарбонілу,
аралкенілу, алкоксіалкілу, арилтіоалкілу, арилокси-
алкілу, аралкілтіоалкілу, аралкоксіалкілу, алкокси-
карбонілалкілу, амінокарбонілалкілу, алкіламіно-
карбонілу, N-ариламінокарбонілу, N-алкіл-N-
ариламінокарбонілу, алкіламінокарбонілалкілу,
алкіламіно, N-ариламіно, N-аралкіламіно, N-алкіл-
N-аралкіламіно, N-алкіл-N-ариламіно, аміноалкілу,
алкіламіноалкілу, N-ариламіноалкілу, N-
аралкіламіноалкілу, N-алкіл-N-ариламіноалкілу,
арилокси, аралкокси, арилтію, аралкілтію, алкілсу-
льфінілу, алкілсульфонілу, аміносульфонілу, алкіл-
ламіносульфонілу, N-ариламіносульфонілу, арил-
сульфонілу і N-алкіл-N-ариламіносульфонілу,
в якій R¹ вибирають з гетероцикліду, циклоалкілу,
циклоалкенілу та арилу, де R¹ необов'язково за-
міщений в доступному для заміщення положенні
одним або більше радикалами, вибраними з алкіл-
лу, галоалкілу, ціано, карбоксилу, алкоксикарбоні-
лу, гідроксилу, гідроксіалкілу, галоалкокси, аміно,
алкіламіно, ариламіно, нітро, алкоксіалкілу, алкіл-
сульфінілу, гало, алкокси і алкілтію,
в якій R² вибирають з гідрогену та алкоксикар-
бонілалкілу, і

де R³ вибирають з алкілу, карбоксіалкілу, ацилу,
алкоксикарбонілу, гетероарилкарбонілу, алкокси-
карбонілалкілкарбонілу, амінокислотного залишку і
алкілкарбоніламіноалкілкарбонілу,
за умови, що А не являє собою тетразолій або
пиридиній,

і далі, за умови, що А не є інданом, коли R³ яв-
ляє собою алкіл або карбоксіалкіл, і далі, за умови,
що А не являє собою тієніл, коли R⁴ являє собою
4-фторфеніл, коли R² являє собою гідрогену,
коли R³ являє собою метил або ацетил,
або її фармацевтично прийнятна сіль

2 Сполука за пунктом 1, в якій А вибирають з час-
тково ненасиченого гетероцикліду, 5- або 6-
членного гетероарилу, C₃-C₈ циклоалкенілу та фе-
нілу, де А необов'язково заміщений в доступному
для заміщення положенні одним або більше ради-
калами, вибраними з формілу, C₁-C₁₀-
алкілкарбонілу, галогену, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-

(13) C2

(11) 47475

(19) UA

галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, амінокарбонілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₁-C₁₀-карбоксіалкілу, C₁-C₁₀-ціаноалкілу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₆-галоалкілсульфоніокси, C₁-C₁₀-алкоксіалкілоксіалкілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, C₃-C₈-циклоалкілалкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, гетероциклілокси, C₁-C₆-алкілтію, C₃-C₈-циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероциклілу, C₄-C₈-циклоалкенілу, феніл-C₁-C₁₀-алкілу, 5-6-членного гетероцикліалкілу, C₁-C₆-алкілтію алкілу, фенілкарбонілу, феніл-C₁-C₁₀-алкілкарбонілу, феніл-C₂-C₆-алкенілу, C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, фенілтію-C₁-C₁₀-алкілу, фенілокси-C₁-C₁₀-алкілу, феніл-C₁-C₆-алкілтіюалкілу, феніл-C₁-C₆-алкоксіалкілу, C₁-C₆-алкоксикарбоніалкілу, амінокарбоніл-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкіламінокарбонілу, N-феніламінокарбонілу, N-C₁-C₆-алкіл-N-феніламінокарбонілу, C₁-C₆-алкіламінокарбоніалкілу, C₁-C₆-алкіламіно, N-феніламіно, N-феніл-C₁-C₆-алкіламіно, N-C₁-C₆-алкіл-N-феніламіно, N-C₁-C₆-алкіл-N-феніламіно, C₁-C₁₀-аміноалкілу, C₁-C₆-алкіламіноалкілу, N-феніламіно-C₁-C₁₀-алкілу, N-феніл-C₁-C₆-алкіламіноалкілу, N-C₁-C₆-алкіл-N-феніламіноалкілу, фенілокси, феніл-C₁-C₆-алкокси, фенілію, феніл-C₁-C₁₀-алкілтію, C₁-C₆-алкілсульфінілу, C₁-C₆-алкілсульфонілу, аміносурьфонілу, C₁-C₆-алкіламіносурьфонілу, N-феніламіносурьфонілу, фенілсульфонілу і N-C₁-C₆-алкіл-N-феніламіносурьфонілу, де R¹ вибирають з 5- або 6-членного гетероциклілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₄-C₈-циклоалкенілу і фенілу, де R¹ необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-галоалкілу, ціано, карбоксилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, гідроксилу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₆-галоалкокси, аміно, C₁-C₆-алкіламіно, феніламіно, нітро, C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, C₁-C₆-алкілсульфінілу, галогену, C₁-C₆-алкокси і C₁-C₆-алкілтію, де R² вибирають з гідриду та C₁-C₆-алкоксикарбоніалкілу, і де R³ вибирають з C₁-C₁₀ алкілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, алканолу, аролу, амінокислотного залишку, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₁-C₁₀-алкоксіалкілкарбонілу, (5-6-членний гетероарил) карбонілу, C₁-C₆-алкоксикарбоніалкілкарбонілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілкарбонілу і C₁-C₁₀-алкілкарбоніламіноалкілкарбонілу, або її фармацевтично прийнятна сіль

3 Сполука за пунктом 2, в якій А являє собою радикал, вибраний з тієнілу, оксазолілу, фурилу, піролілу, тiazолілу, імідазолілу, бензофурилу, інденілу, бензотієнілу, ізоксазолілу, піразолілу, циклопентенілу, циклопентадієнілу, бензіндазолілу, бензопіранопіразолілу, фенілу і піридилу, де А необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з формілу, метилкарбонілу, фтору, хлору, бром, метилу, трифторметилу, дифторметилу, оксо, ціано, карбоксилу, метокси, амінокарбонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, карбоксипропілу, гідроксиметилу, ціанометилу, фенілу, фенілметилу, метоксикарбонілу, фенілкарбонілу, метоксиметилу, фенілоксиметилу, амінокарбонілметилу, карбоксиметилу і фенілокси, де R¹ вибирають з тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, фурилу,

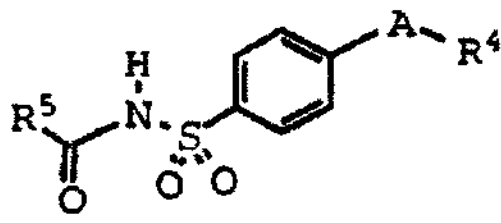
тазолілу, піридилу і фенілу, де R¹ необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з метилу, трифторметилу, гідроксилу, гідроксиметилу, трифторметокси, нітро, метоксиметилу, фтору, хлору, бром, метокси і метилтію, де R² являє собою гідридо або етоксикарбонілметил, і де R³ вибирають з метилу, карбоксиметилу, формілу, метилкарбонілу, етилкарбонілу, пропілкарбонілу, ізопропілкарбонілу, бутилкарбонілу, трет-бутилкарбонілу, пентилкарбонілу, гідроксипентилкарбонілу, бензилкарбонілу, феніл(гідроксил)метилкарбонілу, метоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу, метоксипентилкарбонілу, етоксипентилкарбонілу, метоксиметилкарбонілу, фенілкарбонілу, карбоксипентилкарбонілу, карбоксиметилкарбонілу, карбокси(1,2-біс(гідрокси)етил)карбонілу, метоксикарбонілметилкарбонілу, метоксикарбонілетилкарбонілу, метоксикарбонілкарбонілу, амінометилкарбонілу, трет-бутоксикарбоніламінометилкарбонілу і метилкарбоніламінометилкарбонілу, або її фармацевтично прийнятні солі

4 Сполука за пунктом 3, вибрана з групи сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей, що включає

N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
N-[[4-[1,5-(диметил)-3-феніл-1H-піразол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
N-[[4-[2-(3-піридиніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
N-[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
N-[[4-[3-(3-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
2-метил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанамід,
2,2-диметил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пентанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гексанамід,
3-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
2-етокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід.

N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[3-(дифторметил)-6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси[2]бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-3-(трифторметил)[2]бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-(2-метил-4-фенілоксазол-5-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 метил[[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]оксоацетат,
 2-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 4-[[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксобутанова кислота,
 4-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]формамід,
 1,1-диметилетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамат,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцин,
 2-аміно-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 2-(ацетиламіно)-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 метил 4-[[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксобутаноат,
 метил N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамат,
 етиловий ефір N-ацетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцин,
 N-4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 метил 3-[[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-3-оксопропаноат,
 4-[5-(3-бром-5-фтор-4-метоксифеніл)-2-(трифторметил)оксазол-4-іл]-N-метилбензолсульфонамід,
 N-(1,1-диметилетил)-4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)бензолсульфонамід,
 4-[5-(4-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід,
 N-метил-4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)бензолсульфонамід,
 N-[[4-(5-(гідроксиметил)-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-(5-(ацетоксиметил)-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 1,1-диметилетил-N-[2-[[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-2-оксоетил]карбамат,
 N-[[4-[2-(3-[хлор-4-фторфеніл]циклопентен-1-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 4-[2-(4-фторфеніл)-1Н-пірол-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід,

N-[[4-[3,4-диметил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-трифторметилімідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 4-[2-(4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід, і
 N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід
 5 Сполука формули II



у якій А являє собою замісник у кільці, вибраний з частково ненасиченого гетероцикліду, 5- або 6-членного гетероарилу, C₄-C₈-циклоалкенилу і фенілу, де А необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з ацилу, галогену, гідрокси, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, амінокарбонілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₁₀-ціаноалкілу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₁₀-алкілкарбонілоксиалкілу і фенілу, у якій R⁴ вибирають з гетероцикліду, циклоалкілу, циклоалкенилу і фенілу, де R⁴ необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галоалкілу, ціано, карбоксилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, гідроксилу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₆-галоалкокси, аміно, C₁-C₆-алкіламіно, феніламіно, нітро, C₁-C₁₀-алкоксиалкілу, C₁-C₆-алкілсульфінілу, галогену, C₁-C₆-алкокси та C₁-C₆-алкілтію, і в якій R⁵ вибирають з атому водню, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₁₀-алкокси, C₁-C₁₀-алкоксиалкілу, фенілу, арил-C₁-C₁₀-алкілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілакілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, аміно-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкоксикарбоніламіноалкілу та C₁-C₁₀-алкілкарбоніламіноалкілу, за умови, що А не являє собою тетразолій або піридиній, далі, за умови, що А не є тієнілом, коли R¹ являє собою 4-фторфеніл, коли R² являє собою піридо і коли R⁵ являє собою метил, або її фармацевтично прийнятна сіль
 6 Сполука за пунктом 5, у якій А являє собою замісник у кільці, вибраний з тієнілу, оксазолілу, фурилу, піролілу, тіазолілу, імідазолілу, бензофурилу, інденілу, бензотієнілу, ізоксазолілу, піразолілу, циклопентенілу, циклопентадієнілу, бензіндазолілу, бензопіранопіразолілу, фенілу і піридилу, де А необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з ацилу, галогену, гідрокси, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, амінокарбонілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₁₀-ціаноалкілу, C₁-C₁₀-алкілкарбонілоксиалкілу, фенілу і C₁-C₆-гідроксіалкілу, де R⁴ вибирають з 5-6 членного гетероарилу та

фенілу, де R^4 необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -галоалкілу, ціано, карбонілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, гідроксилу, C_1 - C_6 -гідроксialкілу, C_1 - C_6 -галоалкокси, аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, феніламіно, нітро, C_1 - C_{10} -алкоксialкілу, C_1 - C_6 -алкілсульфінілу, галогену, C_1 - C_6 -алкокси та C_1 - C_6 -алкілтію, і

де R^5 вибирають з атому водню, C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_{10} -алкоксialкілу, фенілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілакілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, аміно- C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніламіноалкілу і C_1 - C_{10} -алкілкарбоніламіноалкілу,

або ii фармацевтично прийнятна сіль

7 Сполука за пунктом 6, у якій А являє собою замісник у кільці, вибраний з тієнілу, оксазолілу, фурилу, піролілу, тiazолілу, імідазолілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, циклопентенілу, циклопентадієнілу, бензіндазолілу, бензопіранопіразолілу, фенілу і піридилу, де А необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з формілу, фтору, хлору, бром, метилу, трифторметилу, оксо, ціано, карбоксилу, метокси, амінокарбонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, карбоксиметилу, карбоксипропілу, метилкарбонілоксиметилу і гідроксиметилу,

у якій R^4 вибирають з тієнілу, піридилу і фенілу, причому R^4 необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з метилу, трифторметилу, гідроксилу, гідроксиметилу, трифторметокси, нітро, метоксиметилу, фтору, хлору, бром, метокси та метилтію, і

у якій R^5 вибирають з атому водню, метилу, етилу, ізопропілу, пропілу, трет-бутилу, бутилу, пентилу, метокси, трет-бутокс, метоксietилу, етоксиметилу, метоксиметилу, фенілу, карбоксietилу, метоксикарбонілметилу, метоксикарбонілетилу, трет-бутоксикарбоніламінометилу, метоксикарбонілу, амінометилу і метилкарбоніламінометилу,

або ii фармацевтично прийнятна сіль

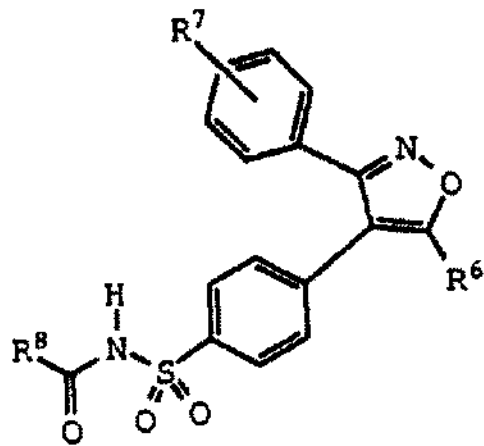
8 Сполука за пунктом 7, вибрана з групи сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей, що включає
 N -[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N -[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N -[[4-[1,5-(диметил)-3-феніл-1H-піразол-4-іл]-феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[2-(3-піридиніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N -[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N -[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[3-(3-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-

іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 2 -метил- N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензамід,
 $2,2$ -диметил- N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пентанамід,
 N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гексанамід,
 3 -метокси- N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
 2 -етокси- N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)-феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N -[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N -[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[3-(дифторметил)-6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси[2]бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-3-(трифторметил)-[2]бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-(2-метил-4-фенілізоксазол-5-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
метил[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]оксоацетат,
 2 -метокси- N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N -[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N -[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 4 -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]оксобутанова кислота,
 N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]формамід,
 $1,1$ -диметил N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамат,
 N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцин,
 2 -аміно- N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 2 -(ацетиламіно)- N -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
метил 4 -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксобутаноату,
метил N -4-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамат,
 N -[[4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
метил 3 -[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-3-оксопропаноат,
 N -[[4-[5-(гідроксиметил)-3-фенілізоксазол-4-

іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[5-(ацетоксиметил)-3-фенілоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 1,1-диметилпептил-N-[2-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-2-оксоетил]карбамат,
 N-[[4-[3,4-диметил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-трифторметил-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 1
 N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід
 9 Сполука за пунктом 5, у якій фармацевтично прийнятні солі являють собою солі металів
 10 Сполука за пунктом 9, у якій фармацевтично прийнятні солі вибирають із солей лужних металів та солей лужноземельних металів
 11 Сполука за пунктом 10, у якій фармацевтично прийнятні солі вибирають із солей натрію і калію
 12 Сполука за пунктом 11, вибрана з групи сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей, що включає
 натрієву сіль N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[1,5-(диметил)-3-феніл-1Н-піразол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду
 натрієву сіль N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[3-(3-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль 2-метил-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензаміду,
 натрієву сіль 2,2-диметил-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пентанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гексанаміду,
 натрієву сіль 3-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,

натрієву сіль 2-етокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 калієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[3-(дифторметил)-6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-2]бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-3-(трифторметил)[2]бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(2-метил-4-фенілоксазол-5-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль метил-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]оксоацетату,
 натрієву сіль 2-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)-феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксобутанової кислоти,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]формаміду,
 натрієву сіль 1,1-диметилпептил-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамату,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцину,
 натрієву сіль 2-аміно-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль 2-(ацетиламіно)-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)-феніл]сульфоніл]-4-оксобутаноату,
 натрієву сіль метил-N-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамату,
 натрієву сіль N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль 3-[[4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-3-оксопропаноату,
 натрієву сіль N-[[4-[5-(гідроксиметил)-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[5-(ацетоксиметил)-3-фенілоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-(3,4-диметил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-трифторметилімідазол-1-

іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
натрієву сіль N-[[4-[2-(3-хлор-4-
фторфеніл)циклопентен-1-іл)феніл]сульфоніл
ацетаміду, і
натрієву сіль N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-
оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду
13 Сполука формули III



(III)

у якій R^5 вибирають з гідроксилу, C_1 - C_{10} -алкілу, карбоксилу, галогену, карбокси- C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілакілу, арил- C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_{10} -алкоксіалкілу, C_1 - C_{10} -алкоксіалкілоксіалкілу, арил- C_1 - C_{10} -алкоксіалкілу, C_1 - C_6 -галоалкілу, C_1 - C_6 -гідроксіалкілу, арил- C_1 - C_6 -гідроксіалкілу, C_1 - C_6 -галоалкілсульфоніокси, карбокси- C_1 - C_{10} -алкоксіалкілу, C_3 - C_6 -циклоалкілакілу і C_3 - C_6 -циклоалкілу,
у якій R^7 являє собою один або більше радикалів, вибраних з гідриду, C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -галоалкілу, ціано, карбоксилу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, гідроксилу, C_1 - C_6 -гідроксіалкілу, C_1 - C_6 -галоалкокси, аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, феніламіно, нітро, C_1 - C_{10} -алкоксіалкілу, C_1 - C_6 -алкілсульфінілу, гало, C_1 - C_6 -алкокси і C_1 - C_6 -алкілтію, і
у якій R^8 вибирають з гідриду, C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_{10} -алкоксіалкілу, фенілу, карбокси- C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілакілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, аміно- C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніламіноалкілу і C_1 - C_{10} -алкілкарбоніламіноалкілу,

або ii фармацевтично прийнятна сіль
14 Сполука за пунктом 13, у якій R^6 вибирають з C_1 - C_{10} -алкілу, C_1 - C_6 -галоалкілу і C_1 - C_6 -гідроксіалкілу, у якій R^7 являє собою один або більше радикалів, вибраних з гідриду, C_1 - C_{10} -алкілу, галогену і C_1 - C_6 -алкокси, і в якій R^8 вибирають з C_1 - C_{10} -алкілу, фенілу і аміно- C_1 - C_{10} -алкілу, або ii фармацевтично прийнятна сіль

15 Сполука за пунктом 14, у якій R^6 вибирають з метилу, диформетилу і гідроксиметилу, у якій R^7 являє собою один або більше радикалів, вибраних з гідриду, метилу, фтору, хлору, бромі і метокси, і в якій R^8 вибирають з метилу, етилу, ізопропілу, пропілу, трет-бутилу, пентилу, фенілу і амінометилу, або ii фармацевтично прийнятна сіль

16 Сполука за пунктом 15, вибрана з групи сполук та їх фармацевтично прийнятних солей, що включає

N-[[4-[3-(3-фторметил)-5-метилізоксазол-4-

іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
2-метил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензамід,
2,2-диметил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пентанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гексанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-[5-(диформетил)-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
N-[[4-[5-(диформетил)-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанамід,
N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцин, і
N-[[4-[5-(гідроксиметил)-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід

17 Сполука за пунктом 13, у якій фармацевтично прийнятні солі вибирають із солей лужних металів та солей лужноземельних металів

18 Сполука за пунктом 17, у якій фармацевтично прийнятні солі вибирають із солей натрію та калію

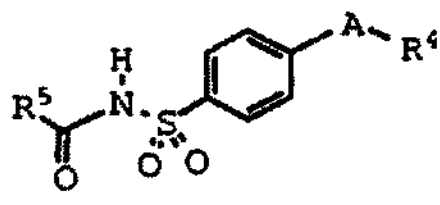
19 Сполука за пунктом 18, вибрана з групи сполук та їхніх фармацевтично прийнятних солей, що включає

калієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
натрієву сіль N-[[4-[3-(3-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
натрієву сіль 2-метил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензаміду,
натрієву сіль 2,2-диметил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанаміду,
натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пентанаміду,
натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гексанаміду,
натрієву сіль N-[[4-(2-метил-4-фенілізоксазол-5-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,
натрієву сіль N-[[4-[5-(диформетил)-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
натрієву сіль N-[[4-[5-(диформетил)-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанаміду,
натрієву сіль N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду,
натрієву сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцину,
і натрієву сіль N-[[4-[5-(гідроксиметил)-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду

20 Фармацевтична композиція, що містить тера-

певтично ефективну кількість сполуки, причому зазначену сполуку вибирають з групи сполук за пунктом 1, включаючи ті сполуки, у яких А являє собою тетразолій або А являє собою індан, коли R³ являє собою алкіл або циклоалкіл, або за будь-яким з пунктів 2-19

21 Спосіб одержання сполуки формули II



(II)

у якій А являє собою замісник у кільці, вибраний з частково ненасиченого гетероцикліду, 5- або 6-членного гетероарилу, C₃-C₈-циклоалкенілу і фенілу, де А необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з ацилу, галогену, гідрокси, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, амінокарбонілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₁₀-ціаноалкілу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₁₀-алкілкарбонілоксіалкілу і фенілу,

у якій R⁴ вибирають з гетероцикліду, циклоалкілу, ціаноалкілу і фенілу, де R⁴ необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-галоалкілу, ціано, карбоксилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, гідроксилу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₆-галоалкокси, аміно, C₁-C₆-алкіламіно, феніламіно, нітро, C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, C₁-C₆-алкілсульфінілу, галогену, C₁-C₆-алкокси та C₁-C₆-алкілтіо, і

у якій R⁵ вибирають з атома водню, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, фенілу, арил-C₁-C₁₀-алкілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілакілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, аміно-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкоксикарбоніламіноалкілу і C₁-C₁₀-алкілкарбоніламіноалкілу,

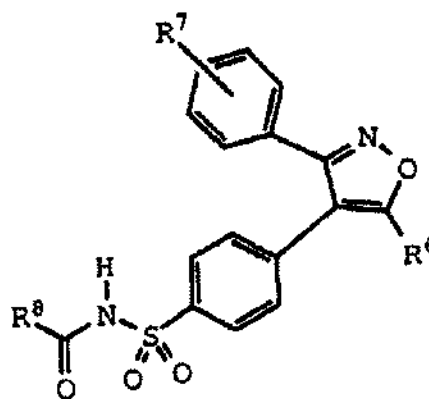
за умови, що А не є тієнілом, коли R⁴ являє собою 4-фторфеніл та коли R⁵ являє собою метил, або II фармацевтично прийнятної солі, який включає обробку незаміщеного сульфонамідів ацилювальним агентом за присутності основи та розчинника

22 Спосіб за пунктом 21, у якому ацилювальний агент вибирають з ангідридів, хлорангідридів, ацилу, імідазолів і активних складних ефірів

23 Спосіб за пунктом 22, у якому ацилювальний агент вибирають з оцтового ангідриду, пропіонового ангідриду і масляного ангідриду

24 Спосіб за пунктом 21, у якому розчинник являє собою тетрагідрофуран

25 Спосіб одержання сполуки формули III



(III)

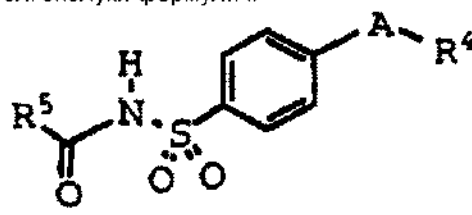
у якій R⁶ вибирають з гідроксилу, C₁-C₁₀-алкілу, карбоксилу, галогену, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілакілу, арил-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, C₁-C₁₀-алкоксіалкілоксіалкілу, арил-C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, гало-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, арил-C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₆-галоалкілсульфонілокси, карбокси-C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, C₃-C₈-циклоалкілакілу і C₃-C₈-циклоалкілу,

у якій R⁷ являє собою один або більше радикалів, вибраних з гідриду, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-галоалкілу, ціано, карбоксилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, гідроксилу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₆-галоалкокси, аміно, C₁-C₆-алкіламіно, феніламіно, нітро, C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, C₁-C₆-алкілсульфінілу, гало, C₁-C₆-алкокси та C₁-C₆-алкілтіо, і

у якій R⁸ вибирають з гідриду, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₁₀-алкоксіалкілу, фенілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілакілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, аміно-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-алкоксикарбоніламіноалкілу і C₁-C₁₀-алкілкарбоніламіноалкілу,

або II фармацевтично прийнятної солі, який включає обробку незаміщеного ізоксазоліп-бензолсульфонамідів ацилювальним агентом за присутності основи та розчинника

26 Спосіб одержання фармацевтично прийнятної солі сполуки формули II



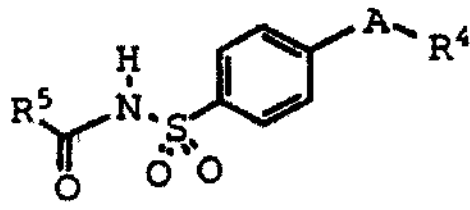
(II)

у якій А являє собою замісник у кільці, вибраний з частково ненасиченого гетероцикліду, 5- або 6-членного гетероарилу, C₄-C₈-циклоалкенілу і фенілу, де А необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з ацилу, гало, гідрокси, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₆-галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, амінокарбонілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₁₀-ціаноалкілу, C₁-C₆-гідроксіалкілу, C₁-C₁₀-алкілкарбонілоксіалкілу і фенілу,

у якій R⁴ вибирають з гетероцикліду, циклоалкілу, циклоалкенілу і фенілу, де R⁴ необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні

одним або більше радикалами, вибраними з C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-галоалкилу, ціано, карбоксилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, гідроксилу, C₁-C₆-гідроксialкилу, C₁-C₆-галоалкокси, аміно, C₁-C₆-алкіламіно, феніламіно, нітро, C₁-C₁₀-алкоксialкилу, C₁-C₆-алкілсульфінілу, гало, C₁-C₆-алкокси та C₁-C₆-алкілтіо, і у якій R⁵ вибирають з пдридо, C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₁₀-алкоксialкилу, фенілу, арил-C₁-C₁₀-алкилу, карбокси-C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілалкилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, аміно-C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-алкоксикарбоніламіноалкилу і C₁-C₁₀-алкілкарбоніламіноалкилу, який включає утворення біс(N-ацилованого)сульфонамідів обробкою незаміщеного сульфонамідів надлишком ангідриду, хлорангідриду або карбамойлхлориду за присутності третинної аміноної основи та обробкою зазначеного біс(N-ацилованого)сульфонамідів приблизно двома еквівалентами сильної основи з одержанням солі

27 Спосіб одержання сполуки формули II



у якій А являє собою замісник у кільці, вибраний з частково ненасиченого гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, C₄-C₆-циклоалкенілу і фенілу, причому А необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з ацилу, гало, гідрокси, C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-галоалкилу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, амінокарбонілу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, карбокси-C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₁₀-

ціаноалкилу, C₁-C₆-гідроксialкилу, C₁-C₁₀-алкілкарбонілоксialкилу і фенілу, у якій R⁴ вибирають з гетероциклу, циклоалкилу, циклоалкенілу і фенілу, причому R⁴ необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-галоалкилу, ціано, карбоксилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, гідроксилу, C₁-C₆-гідроксialкилу, C₁-C₆-галоалкокси, аміно, C₁-C₆-алкіламіно, феніламіно, нітро, C₁-C₁₀-алкоксialкилу, C₁-C₆-алкілсульфінілу, гало, C₁-C₆-алкокси та C₁-C₆-алкілтіо, і у якій R⁵ вибирають з пдридо, C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₁₀-алкоксialкилу, фенілу, арил-C₁-C₁₀-алкилу, карбокси-C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілалкилу, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, аміно-C₁-C₁₀-алкилу, C₁-C₆-алкоксикарбоніламіноалкилу і C₁-C₁₀-алкілкарбоніламіноалкилу, за умови, що А не являє собою тієніл, коли R⁴ являє собою 4-фторфеніл та коли R⁵ являє собою метил,

або її фармацевтично прийнятною солі, який включає обробку незаміщеного сульфонамідів ацилювальним агентом за присутності кислоти

28 Спосіб за пунктом 27, у якому ацилювальний агент вибирають з ангідридів та хлорангідридів

29 Спосіб за пунктом 28, у якому ацилювальний агент вибирають з хлористого ацетилу, оцтового ангідриду, пропіонового ангідриду і масляного ангідриду

30 Спосіб за пунктом 27, у якому А вибирають з оксазолілу, фурилу, тiazолілу, імідазолілу, бензофурилу, інденілу, бензотієнілу, ізоксазолілу, піразолілу, циклопентенілу, цикlopentадієнілу, бензіндазолілу, бензопіранопіразолілу, фенілу і придилу

31 Спосіб за пунктом 30, у якому А вибирають з імідазолілу, ізоксазолілу і піразолілу

Даний винахід відноситься до галузі протизапальних фармацевтичних агентів і зокрема відноситься до проліків сполук, які селективно інгібують циклооксигеназу-2

Застосування нестероїдних протизапальних ліків (NSAIDs) при лікуванні болю та пухлин, пов'язаних із запаленням, також дає серйозні побічні дії, що включають виразки, які становлять загрозу життю. Недавнє відкриття індукованого ензиму, пов'язаного із запальними явищами ("простагландин G/H синтетази II" або "циклооксигеназа-2" (COX-2), забезпечило очевидну мішень для інгібівання, яке більш ефективно зменшує запалення і дає більш слабкі та менш виражені побічні ефекти.

Раніше описані сполуки, які селективно інгібують циклооксигеназу-2. У патенті США 5,30,738 описані оксазоли, які селективно інгібують циклооксигеназу-2. У патенті США 5,344,991 описані циклопентени, які селективно інгібують циклооксигеназу-2. У патенті США 5,393,790 описані спіросполуки, які селективно інгібують циклоокси-

геназу-2. У WO94/15932 описані похідні тіофену та фурану, які селективно інгібують циклооксигеназу-2. У WO 94/27980 описані оксазоли, які селективно інгібують циклооксигеназу-2. У WO/13635 описані сполуки, які селективно інгібують циклооксигеназу-2. У WO 94/20480 описані сполуки, які селективно інгібують циклооксигеназу-2. У WO/15316 описані похідні сульфонамідів, які селективно інгібують циклооксигеназу-2.

Проте в деяких обставинах проліки протизапальних сполук мають ряд переваг, особливо у тих випадках, коли проліки мають підвищену розчинність у воді або уповільнений початок дії.

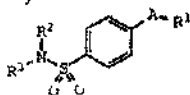
Описано заміщені сульфонаміди. Піразолілсульфонілсечовини описані як речовини, що мають можливу гіполікемічну активність [H. Faid-Allah та H. Mokhtar, Ind. J. Chem., 27, 245 (1988)]. У JP 1,045,374 описані водорозчинні сполуки тетразолілу, які використовуються в аналізах для визначення відновлювальних речовин. D. Mukerjee зі співробіт [Acta. Pharma, Yugosl., 31,151(1981)]

описували сульфонаміди тетразолію, які використовуються як антивірусні агенти У JP 4,277,724 описані трифеніл піразоліни, використовувани як неплінійний оптичний матеріал У JP 5,323,522 описано використання "гетероциклічних сполук як матеріалів для чорно-білої фотографії У патенті США № 5,389,635 описані заміщені імідазоли, використовувани як антагоністи ангіотензину II У патенті США № 5,387,592 описані похідні заміщеного бензімідазолу, використовувани як антагоністи ангіотензину II G Dorofenko зі співроб [Khim Farm Zh, 16, 920 (1982) описали солі піридинію, використовувани як противірусні агенти У патенті США № 5,338,749 описані діарилзаміщені гетероциклічні сполуки, використовувани як протиартритні агенти WO94/26731 описує сполуки тіофену, які селективно інгібують циклооксигеназу-2 У WO95/00501 описані сполуки, які селективно інгібують циклооксигеназу-2, причому головним чином описаний 3-(4-(трифторацетиламіносальфоніл)феніл)-2-(4-фторфеніл)тіофен T Ivanov [Mh Chem, 97, 1499 (1966) описав одержання похідних діариліндону як можливих індикаторів, причому окремо описано 2-(4-(N-метиламіно-сульфоніл)феніл)-3-феніліндон

J Larsen і H Bundgard [Int J Pharmaceutics, 37, 87 (1987)] оцінили N-ацилсульфон-аміди як потенційних похідних проліків J Larsen зі співроб [Int J Pharmaceutics, 47, 103 (1988) оцінили N-метилсульфонаміди як потенційних похідних проліків

Нині існує потреба у сполуках, які придатні для використання в протизапальних композиціях для ін'єкцій Виявлено, що сполуки даного винаходу виявилися корисними як проліки

Клас заміщених сульфонамідних сполук, використовуваних як проліки, визначається формулою I



в якій А являє собою замісник ароматичного кільця, вибраний з частково ненасиченого гетероцикліду, гетероарилу, циклоалкенілу та арилу, причому А може бути необов'язково заміщений у доступному для заміщення положенні одним або більше радикалами, вибраними з алкілкарбонілу, формілу, гало, алкілу, галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, алкокси, амінокарбонілу, алкоксикарбонілу, карбоксіалкілу, ціаноалкілу, гідроксіалкілу, галоалкілсульфонілокси, алкоксіалкілоксіалкілу, карбоксіалкоксіалкілу, циклоалкілалкілу, алкенілу, алкінілу, гетероциклілокси, алкілтію, циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, циклоалкенілу, аралкілу, гетероцикліалкілу, алкілтіоалкілу, арилкарбонілу, аралкілкарбонілу, аралкенілу, алкоксіалкілу, арилтіоалкілу, арилоксіалкілу, аралкілтіоалкілу, аралкоксіалкілу, алкоксикарбонілалкілу, амінокарбонілалкілу, алкіламінокарбонілу, N-аріламінокарбонілу,

N-алкіл-N-аріламінокарбонілу, алкіламінокарбонілалкілу, алкіламіно, N-аріламіно, N-аралкіламіно, N-алкіл-N-аралкіламіно, N-алкіл-N-аріламіно, аміноалкілу, алкіламіно-алкілу, N-аріламіноалкілу, N-аралкіламіноалкілу, N-алкіл-N-аралкіламіноалкілу, N-алкіл-N-аріламіноалкілу, арилокси, аралкокси,

арилтію, аралкілтію, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, аміносальфонілу, алкіламіносальфонілу, N-аріламіносальфонілу, арилсульфонілу і N-алкіл-N-аріламіносальфонілу,

де R¹ вибирають з гетероциклу, циклоалкілу, циклоалкенілу та арилу, причому R¹ може бути необов'язково заміщений в доступний для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з алкілу, галоалкілу, ціано, карбоксилу, алкоксикарбонілу, гідроксилу, гідроксіалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, ариламіно, нітро, алкоксіалкілу, алкілсульфінілу, гало, алкокси і алкілтію,

R² вибирають з гідрогену та алкоксикарбонілалкілу,

де R³ вибирають з алкілу, карбоксіалкілу, ацилу, алкоксикарбонілу, гетероарилкарбонілу, алкоксикарбонілалкілкарбонілу, амінокислотного залишку і алкілкарбоніламіноалкілкарбонілу,

за умови, що А не являє собою тетразолію або піридинію, далі, за умови, що А не є інданомом, якщо R³ являє собою алкіл або карбоксіалкіл,

або фармацевтично-прийнятна сіль цієї сполуки

Сполуки формули I можуть використовуватися, не обмежуючись лише цим, для лікування запального стану в суб'єкта та для лікування інших розладів медичованих циклооксигеназою-2, наприклад, виконувати функції анальгетика при лікуванні болю та головного болю або жарознижувального засобу для лікування гарячки Так, наприклад, сполуки винаходу можуть бути корисними в лікуванні артритів, включаючи, проте, не обмежуючись, ревматоїдний артрит, спонділоартропатію, подагричний артрит, остеоартрит, системний червоний вовчак та юнацький артрит Такі сполуки винаходу можуть бути корисними при лікуванні астми, бронхіту, менструальних спазмів, передчасних родів, тендиніту, бурситу, таких хворобливих станів, пов'язаних з шкірним покривом, як псоріаз, екзема, опіки та дерматит, а також постоперативного запалення, що включає запалення від офтальмічної хірургії, наприклад, хірургічного втручання з приводу катаракти та рефрактивної хірургії Сполуки винаходу можуть також бути корисними при лікуванні хворобливих станів шлунково-кишкового тракту, таких, як запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, гастрит, слизовий коліт та виразковий коліт Сполуки винаходу можуть бути корисними для профілактики або лікування ракових захворювань, наприклад, колоректального раку, а також раку молочної залози, легень, підшлункової залози, сечового міхура, шиї та шкіри Сполуки даного винаходу можуть бути корисними при лікуванні запалень при таких захворюваннях, як захворювання судин, мігреньові головні болі, вузликовий періартерит, тиреоїдит, апластична анемія, лімфогранулематоз, склеродоз, ревматична пропасниця, діабет типу I, захворювання нервово-м'язового синапсу, що включає важку міастенію, захворювання білої речовини мозку, включаючого розсіяний склероз, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Behçet, s, поліміозит, пінгвіт, нефрит, алергія, пухлина після травми, міокардіальна ішемія і т.п. Сполуки даного винаходу можуть також бути корисними при лікуванні

таких офтальмологічних захворювань, як ретиніт, ретинопатія, увеїт, окулярна фотофобія, а також гостре пошкодження очної тканини. Ці сполуки також можуть бути корисними при лікуванні запалення легень, наприклад, того, що пов'язане з вірусними інфекціями та муковісцидозом. Сполуки винаходу також можуть бути корисні для лікування деяких порушень центральної нервової системи, таких, як кортикальне недоумство, що включає хворобу Альцгейма, а також ушкодження центральної нервової системи, що виникає в результаті раптового нападу, ішемії та травми. Сполуки даного винаходу можуть застосовуватися як протизапальні агенти, наприклад, для лікування артриту, причому додаткова перевага цих сполук полягає в значно меншому числі шкідливих побічних ефектів. Ці сполуки також можуть бути корисними для лікування алергічного риніту, респіраторного дистрес-синдрому, ендотоксичного шокового синдрому та атеросклерозу. Сполуки даного винаходу можуть також бути корисними при лікуванні больових відчуттів, що являють собою не обмежені або постопераційний біль, зубний біль, м'язовий біль та біль при онкологічному захворюванні. Сполуки винаходу можуть застосовуватися для профілактики недоумства, наприклад, при хворобі Альцгеймера. Окрім того, що сполуки винаходу можуть бути корисними при лікуванні людей, вони можуть також застосовуватися у ветеринарному лікуванні домашніх тварин, екзотичних тварин і фермерських тварин, що включають ссавців, гризунів тощо. Більш прийнятні тварини включають коней, собак та кішок.

Сполуки даного винаходу можуть також застосовуватися в супровідній терапії, частково або цілком, замість інших традиційних протизапальних агентів, наприклад, разом зі стероїдами, NSAIDs, інгібіторами 5-ліпоксигенази, антагоністами LTB_4 та інгібіторами LTA_4 гідролізи.

Придатні інгібітори LTB_4 включають, серед інших речовин, ебсепен, Bayer Bay-x-105, Ciba Geigy сполуки CGS-25019C, сполуку Leo Denmark ETH-615, сполуку Lilly LY-293111, сполуку Ono ONO-4057, сполуку Terumo TMK-688, Lilly сполуки LY-213024, 264086 і 292728, ONO сполуку ONO-LB457, Searle сполуку SC-53288, кальцитрол, Lilly сполуки LY-210073, LY233982, LY233469 і LY255283, ONO сполуку ONO-LB-448, Searle сполуки SC-41930 і SC-51146, а також SK&F сполуку SKF-104493. Переважно інгібітори LTB_4 вибирають з ебсепену, Bayer Bat-x-1005, Ciba Geigy сполуки CGS-25019C, Leo Denmark сполуки ETH-615, Lilly сполуки LY-293111, Ono сполуки ONO-4057 і Terumo сполуки TMK-688.

Придатні 5-LO інгібітори, серед інших речовин, включають мазопрокоп, тенідап, зилеутон, пранлукаст, тепоксалін, рипопірокс, флезеластин гідрохлорид, еназадрем фосфат і бунапроласт.

Сполуки даного винаходу можуть також використовуватися в комбінаційній терапії разом з опіоїдами та іншими анальгетиками, такими, як морфін, меперидин або кодеїн.

Термін "інгібітор циклооксигенази-2" охоплює сполуки, які селективно інгібують циклооксигеназу-2 у порівнянні з циклооксигеназою-1. Переважно такі сполуки мають значення IC_{50} для циклоокси-

генази-2 менше приблизно 0.5 мкМ, а також мають співвідношення селективності інгібуювання циклооксигенази-2 і селективності інгібуювання циклооксигенази-1 дорівнюючим щонайменше 50 і більш прийнятне - щонайменше 100. Ще більш прийнятно, коли сполуки винаходу мають значення IC_{50} щодо циклооксигенази-1 вище, ніж приблизно 1 мкМ, і більш прийнятне - вище 20 мкМ. Така більш прийнятна селективність вказує на здатність знижувати ймовірність появи звичайних NSAID-індукованих побічних ефектів.

Термін "терапевтичне ефективне" визначає кількість кожного агента, призначену для використання в комбінаційній терапії, яка забезпечує досягнення поліпшеної дії щодо тяжкості та частоти захворювання в порівнянні з лікуванням кожним з агентів окремо, причому при цьому вдається уникнути прояву небажаних побічних ефектів, звичайно пов'язаних із застосуванням альтернативних терапій.

Термін "комбінаційна терапія" (або "со-терапія"), що використовується для визначення використання агента, який є інгібітором циклооксигенази-2 та іншого агента, включає послідовне введення кожного агента в такому режимі, який буде забезпечувати корисну дію від комбінації ліків, а також включає спільне введення таких агентів практично одночасно, наприклад, у вигляді одної капсули з фіксованим співвідношенням таких активних агентів або у вигляді великого числа окремих капсул для кожного агента.

Термін "проліки" відноситься до сполук, які є попередниками ліків і які після введення об'єкту та наступної абсорбції перетворюються в активні сполуки *in vivo* за допомогою деяких процесів, наприклад, метаболічного процесу. Інші продукти процесу перетворення легко виводяться організмом. Найбільш прийнятні проліки у процесі перетворення дають продукти, які звичайно вважаються безпечними.

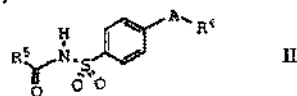
Більш прийнятний клас сполук, які інгібують циклооксигеназу-2, включає сполуки Формули I, в якій А вибирають з частково ненасиченого гетероциклу, 5-або 6-членного гетероарилу, нижчого циклоалкенилу та фенілу, причому А необов'язково заміщений в доступний для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з формілу, нижчого алкілкарбонілу, галогену, нижчого алкілу, нижчого галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, нижчої алкоксигрупи, амінокарбонілу, нижчого алкоксикарбонілу, нижчого карбоксилкілу, нижчого ціаноалкілу, нижчого гідроксилкілу, нижчого галоалкілсульфоніл-окси, нижчого алкоксилкілоксилкілу, нижчого карбоксилалкоксилкілу, нижчого циклоалкілалкілу, нижчого алкінілу, нижчого алкінілу, гетероциклілокси, нижчої алкілю, нижчої циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероциклілу, нижчого фенілалкілу, 5-6-членного гетероциклілалкілу, нижчого алкілтіоалкілу, фенілкарбонілу, нижчого феніл-алкілкарбонілу, нижчого фенілалкінілу, нижчого алкоксилкілу, нижчого фенілтіоалкілу, нижчого фенілоксилкілу, нижчого фенілалкілтіоалкілу, нижчого фенілалкоксилкілу, нижчого алкоксикарбонілалкілу, нижчого амінокарбонілалкілу, нижчого алкіламіно-карбонілу, N-феніламінокарбонілу, нижчого N-алкіл-N-

феніламінокарбонілу, нижчого алкіламінокарбонілакілу, нижчого алкіламіно, N-феніламіно, нижчого N-фенілапкіламіно, нижчого N-алкіл-N-фенілапкіламіно, нижчого N-алкіл-N-феніламіно, нижчого аміно-алкілу, нижчого алкіламіноалкілу, нижчого N-феніламіноалкілу, нижчого N-фенілапкіламіноалкілу, нижчого N-алкіл-N-фенілапкіламіноалкілу, нижчого N-алкіл-N-феніламіноалкілу, фенілокси, нижчої фенілапкокси, нижчої фенілітіо, нижчої фенілапкілітіо, нижчого алкілсульфінілу, нижчого алкілсульфонілу, аміносульфонілу, нижчого алкіламіносульфонілу, N-феніламіносульфонілу, фенілсульфонілу і нижчого N-алкіл-M-феніламіносульфонілу, R^1 вибирають з 5- або 6-членного гетероциклілу, нижчого циклоалкілу, нижчого циклоалкенілу і фенілу, причому R^1 необов'язково заміщений у доступній для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з нижчого алкілу, нижчого галоалкілу, ціано, карбоксилу, нижчого алкоксикарбонілу, гідроксилу, нижчого гідроксіалкілу, нижчої галоалкокси, аміно, нижчої алкіламіно, феніламіно, нітро, нижчого алкоксіалкілу, нижчого алкілсульфінілу, галогену, нижчої алкокси і нижчої алкілітіо, де R^2 вибирають з гідридогрупи, а також нижчого алкоксикарбонілакілу, і де R^3 вибирають з нижчого алкілу, нижчого карбоксіалкілу, алканолу, аролу, амінокислотного залишку, нижчого алкоксикарбонілу, нижчого алкоксикарбонілу, (5-6-членний гетероарил) карбонілу, нижчого алкоксикарбонілакілкарбонілу, нижчого алкоксикарбонілкарбонілу і нижчого алкілкарбоніламіноалкілкарбонілу, або фармацевтичне придатну сіль такої сполуки

Більш прийнятний клас сполук, які інгібують циклооксигеназу-2, включає сполуки Формули I, в якій А являє собою радикал, вибраний з тієнілу, оксазолілу, фурилу, піролілу, тiazолілу, імідазолілу, бензофурилу, інденілу, бензотієнілу, ізоксазолілу, піразолілу, циклопентенілу, циклопентадієнілу, бензіндазолілу, бензопіранопіразолілу, фенілу і піридилу, де А необов'язково заміщений у доступній для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з формулу, метилкарбонілу, фтору, хлору, бром, метилу, трифторметилу, дифторметилу, оксо, ціано, карбоксилу, метокси, амінокарбонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, карбоксипропілу, гідроксиметилу, ціанометилу, фенілу, фенілметилу, метоксикарбонілу, фенілкарбонілу, метоксиметилу, фенілоксиметилу, амінокарбонілметилу, карбоксиметилу і фенілокси, де R^1 вибирають з тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, фурилу, тiazолілу, піридилу і фенілу, причому R^1 необов'язково заміщений у доступній для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з метилу, три фтор метилу, гідроксилу, гідроксиметилу, трифторметокси, нітро, метоксиметилу, фтору, хлору, бром, метокси і метилтіо, R^2 являє собою гідридогрупу або етоксикарбонілметил, R^3 вибирають з метилу, карбоксиметилу, формулу, метилкарбонілу, етилкарбонілу, пропілкарбонілу, ізопропілкарбонілу, бутилкарбонілу, трет-бутилкарбонілу, пентилкарбонілу, гідроксіетилкарбонілу, бензилкарбонілу, феніл(гідроксиль) метилкарбонілу, метоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу, метоксіетилкарбонілу, фенілкарбонілу, етоксиметилкарбонілу, метоксиметилкар-

бонілу, карбоксіетилкарбонілу, карбоксиметилкарбонілу, карбокси(1,2-біс(гідроксі)етил))карбонілу, метоксикарбонілметилкарбонілу, амінометилкарбонілу, метоксикарбонілетилкарбонілу, метоксикарбонілкарбонілу, третбутоксикарбоніламінометилкарбонілу і метилкарбоніламінометилкарбонілу, або фармацевтично-прийнятні солі таких сполук

Формула I включає підклас сполук, що становлять великий інтерес, які можуть бути подані формулою II



в якій А являє собою замісник ароматичного кільця, вибраний з частково ненасиченого гетероциклілу, 5- або 6-членного гетероарилу, нижчого циклоалкенілу і фенілу, причому А необов'язково заміщений в доступній для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з ацилу, галогену, гідрокси, нижчого алкілу, нижчого галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, нижчої алкокси, амінокарбонілу, нижчого алкоксикарбонілу, нижчого карбоксіалкілу, нижчого ціаноалкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкілкарбонілоксіалкілу і фенілу,

R^4 вибирають з гетероциклілу, циклоалкілу, циклоалкенілу і фенілу, причому R^4 необов'язково заміщений в доступній для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з нижчого алкілу, нижчого галоалкілу, ціано, карбоксилу, нижчого алкоксикарбонілу, гідроксилу, нижчого гідроксіалкілу, нижчої галоалкокси, аміно, нижчої алкіламіно, феніламіно, нітро, нижчого алкоксіалкілу, нижчого алкілсульфінілу, галогену, нижчої алкокси і нижчої алкілітіо, і

в якій R^5 вибирають з гідридогрупи, нижчого алкілу, нижчої алкокси, нижчого алкоксіалкілу, фенілу, нижчого карбоксіалкілу, нижчого алкоксикарбонілакілу, нижчого алкоксикарбонілу, нижчого аміноалкілу, нижчого алкоксикарбоніламіноалкілу і нижчого алкілкарбоніламіноалкілу,

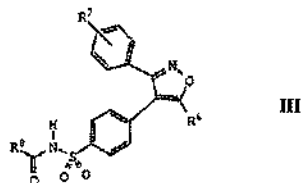
або фармацевтично-прийнятні солі таких сполук

Більш прийнятний клас сполук включає такі сполуки формули II, в яких А являє собою замісник в кільці, вибраний з тієнілу, оксазолілу, фурилу, піролілу, тiazолілу, імідазолілу, бензофурилу, інденілу, бензотієнілу, ізоксазолілу, піразолілу, циклопентенілу, циклопентадієнілу, бензіндазолілу, бензопіранопіразолілу, фенілу і піридилу, причому А необов'язково заміщений в доступній для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з ацилу, галогену, гідрокси, нижчого алкілу, нижчого галоалкілу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, нижчої алкокси, амінокарбонілу, нижчого алкоксикарбонілу, нижчого карбоксіалкілу, нижчого ціаноалкілу, нижчого алкілкарбонілоксіалкілу, фенілу і нижчого гідроксіалкілу, де R^4 вибирають з 5-6-членного гетероарилу і фенілу, причому R^4 необов'язково заміщений в доступній для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з нижчого алкілу, нижчого галоалкілу, ціано, карбоксилу, нижчого алкоксикарбонілу, гідроксилу, нижчого гідроксіалкілу, нижчої галоалкокс-

си, аміно, нижчої алкіламіно, феніламіно, нітро, нижчого алкоксилалкілу, нижчого алкілсульфінілу, галогену, нижчої алкокси і нижчої алкілтію, і де R^6 вибирають з гідридогрупи, нижчого алкілу, нижчої алкокси, нижчого алкоксилалкілу, фенілу, нижчого алкоксикарбонілакілу, нижчого алкоксикарбонілу, нижчого аміноалкілу, нижчого алкоксикарбоніламіноалкілу і нижчого алкілкарбоніламіноалкілу, або фармацевтично-прийнятні солі таких сполук

Клас сполук, що становлять особливий інтерес, включає сполуки формули II, в яких А являє собою замісник в ароматичному кільці, вибраний з тінілу, оксазолілу, фурилу, пропілу, тiazолілу, імідазолілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, циклопентенілу, циклопентадієнілу, бензіндазолілу, бензопіранопіразолілу, фенілу і піридилу, де А необов'язково заміщений в доступний для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з формулу, фтору, хлору, бром, метилу, трифторметилу, оксо, ціано, карбоксилу, метокси, амінокарбонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, карбоксиметилу, карбоксипропілу, метилкарбонілоксиметилу і гідроксиметилу, R^4 вибирають з тінілу, піридилу і фенілу, причому R^4 необов'язково заміщений в доступний для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з метилу, трифторметилу, гідроксилу, гідроксиметилу, трифторметокси, нітро, метоксिमетилу, фтору, хлору, бром, метокси і метилтію, а R^5 вибирають з гідридо, метилу, етилу, ізопропілу, пропілу, трет-бутилу, бутилу, пентилу, метокси, трет-бутокс, метоксietiлу, етоксिमетилу, метоксिमетилу, фенілу, карбоксietiлу, метоксикарбонілметилу, метоксикарбонілетилу, третбутоксикарбоніламінометилу, метоксикарбонілу, амінометилу і метилкарбоніламінометилу, або фармацевтично-прийнятні солі цих сполук

Формула I включає підклас сполук, що становлять великий інтерес, поданих формулою III



в якій R^6 вибирають з гідроксилу, нижчого алкілу, карбоксилу, галогену, нижчого карбоксилалкілу, нижчого алкоксикарбонілакілу, нижчого арилалкілу, нижчого алкоксилалкілу, нижчого алкоксилалкілоксиалкілу, нижчого арилалкоксилалкілу, нижчого галоалкілу, нижчого гідроксилалкілу, нижчого арил(гідроксилалкілу), нижчого галоалкілсульфонілокси, нижчого алкоксилалкілоксилалкілу, нижчого карбоксилалкоксилалкілу, нижчого циклоалкілалкілу і нижчого циклоалкілу,

в якій R^7 являє собою один або більше радикалів, вибраних з гідридогрупи, нижчого алкілу, нижчого галоалкілу, ціано, карбоксилу, нижчого алкоксикарбонілу, гідроксилу, нижчого гідроксилалкілу, нижчої галоалкокси, аміно, нижчої алкіламіно, феніламіно, нітро, нижчого алкоксилалкілу, нижчого алкілсульфінілу, галогену, нижчої алкокси і нижчої алкілтію, і

в якій R^8 вибирають з гідридогрупи, нижчого алкілу, нижчої алкокси, нижчого алкоксилалкілу, фе-

нілу, нижчого карбоксилалкілу, нижчого алкоксикарбонілакілу, нижчого алкоксикарбонілу, нижчого аміноалкілу, нижчого алкоксикарбоніламіноалкілу і нижчого алкілкарбоніламіноалкілу,

або фармацевтично-прийнятні солі цих сполук

Більш прийнятний клас сполук включає сполуки формули III, в якій R^6 вибирають з нижчого алкілу, нижчого галоалкілу і нижчого гідроксилалкілу, в якій R^7 являє собою один або більше радикалів, вибраних з гідридогрупи, нижчого алкілу, галогену і нижчої алкокси, і в якій R^8 вибирають з нижчого алкілу, фенілу і нижчого аміноалкілу, або фармацевтично-прийнятні солі цих сполук

Більш прийнятний клас сполук включає сполуки формули III, де R^6 вибирають з метилу, дифторметилу і гідрокси метилу, в якій R^7 вибирають з одного або більше радикалів, що являють собою гідридогрупу, метил, фтор, хлор, бром і метокси, і в якій R^8 вибирають з метилу, етилу, ізопропілу, пропілу, трет-бутилу, бутилу, пентилу, фенілу і амінометилу, або фармацевтично-прийнятні солі цих сполук

Група окремих сполук, що становлять особливий інтерес та відповідають формулам 1-III, включає такі сполуки і їхні фармацевтично-придатні солі

N-[[4-[2-(2-метилпіридин-6-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[2-(2-метилпіридин-6-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,

N-[[4-[2-(2-метилтіазол-4-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[2-(2-метилтіазол-4-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,

N-[[4-[2-(4-метилтіазол-2-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[2-(4-метилтіазол-2-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]сульфоніл]пропанамід,

N-[[4-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[2-(метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[2-(3-піридиніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,

N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,

N-[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,

N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,

N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-

метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N-[[4-[1,5-диметил]-3-феніл-1H-піразол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 2-гідрокси-3-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-3-оксoproпанову кислоту,
 2-гідрокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
 α-гідрокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензолетанамід,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензолетанамід,
 N-[[4-[3-(фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]феніл]ацетамід,
 2-метил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)сульфоніл]бензамід,
 2,2-диметил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пентанамід,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гексанамід,
 3-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід,
 2-етокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[3-(дифторметил)-6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси[2]бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-3-(трифторметил)-[2]бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-(2-метил-4-фенілоксазол-5-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 метил[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]оксоацетат,
 2-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід,
 4-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксobутанову кислоту,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]формамід,
 1,1-диметилетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамат,

N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 2-(ацетипаміно-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 метил-4-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксobутаноат,
 N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамат,
 етиловий ефір N-ацетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцин,
 4-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксobутанову кислоту,
 N-[[4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 метил-3-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-3-оксoproпаноат,
 4-[5-(3-бром-5-фтор-4-метоксифеніл)-2-(трифторметил)оксазол-4-іл]-N-метилбензолсульфонамід,
 N-(1,1-диметил)-4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)бензолсульфонамід,
 4-[5-(4-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід,
 N-метил-4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)бензолсульфонамід,
 N-[[4-[5-гідроксиметил]-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[5-ацетоксиметил]-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 1,1-диметил-N[2-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-2-оксоетил]карбамат,
 N-[[4-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 4-[2-(4-фторфеніл)-1H-прол-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід,
 4-[2-(4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід,
 N-[[4-[3-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід,
 N-[[4-[3,4-диметил-1-феніл-1H-піразол-5-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-трифторметилімідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-[3-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід,
 N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід
 Більш прийнятна група окремих сполук, що становлять особливий інтерес, які відповідають формулам I - III, включає такі сполуки
 натрієву сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-6-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-6-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-6-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,
 натрієву сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-6-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду,

натрієву сіль N-[[4-[3-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду,

натрієву сіль N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду,

натрієву сіль N-[[4-[3,4-диметил-1-феніл-1H-піразол-5-іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду,

натрієву сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-трифторметилімідазол-1-іл]феніл]сульфо-
ніл]пропанаміду,

натрієву сіль N-[[4-[3-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду, і

натрієву сіль N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду

Термін "гідридо" означає один атом водню. Такий гідридорадикал може бути приєднаний, наприклад, до атома кисню з утворенням гідроксильного радикала, або два гідридо-радикали можуть бути приєднані до атома вуглецю з утворенням метиленового

(-CH₂-) радикала. При використанні в тексті окремо або в таких термінах, як "галоалкіл", "алкілсульфоніл", "алкоксіалкіл" і "гідроксіалкіл", термін "алкіл" означає лінійні або розгалужені радикали, що містять від одного до приблизно двадцяти вуглецевих атомів, чи більш прийнятне від одного до приблизно дванадцяти вуглецевих атомів. Більш прийнятні алкільні радикали являють собою "нижчі алкільні" радикали, що містять від одного до приблизно десяти вуглецевих атомів. Найбільш прийнятними є нижчі алкільні радикали, що містять приблизно шість вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів можуть служити метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, гексил і т.п.

Термін "алкеніл" означає лінійні або розгалужені радикали, що містять щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, які складаються з двох-двадцяти вуглецевих атомів або більш прийнятне двох-дванадцяти вуглецевих атомів. Більш прийнятними алкенільними радикалами є "нижчі алкенільні" радикали, що містять від двох до приблизно шести атомів вуглецю. Прикладами алкенільних радикалів можуть служити етеніл, пропеніл, апіл, пропеніл, бутеніл і 4-метилбутеніл.

Термін "алкініл" означає лінійні або розгалужені радикали, що містять щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок і мають від двох до приблизно двадцяти вуглецевих атомів, більш прийнятне від двох до дванадцяти вуглецевих атомів. Ще більш прийнятними алкінільними радикалами є "нижчі алкінільні" радикали, що містять до десяти атомів вуглецю. Найбільше прийнятними є нижчі алкінільні радикали, що містять від двох до шести вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів можуть служити пропаргіл, бутиніл і т.п.

Терміни "алкеніл" і "нижчий алкеніл" означають радикали, що перебувають в "цис" та "транс" орієнтації або альтернативно в "Е" та "Z" орієнтації. Термін "циклоалкіл" означає насичені карбоциклічні радикали, що містять від трьох до дванадцяти вуглецевих атомів. Більш прийнятними циклоалкільними радикалами є "нижчі циклоалкільні" радикали, що містять від трьох до восьми

вуглецевих атомів. Приклади таких радикалів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін "циклоалкеніл" означає частково ненасичені карбоциклічні радикали, що містять від трьох до дванадцяти вуглецевих атомів. Більш прийнятними циклоалкенільними радикалами є "нижчі циклоалкенільні радикали", що містять від чотирьох до восьми вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів можуть служити циклобутеніл, циклопентеніл і циклогексеніл.

Термін "гало" означає такі галогени, як фтор, хлор, бром та йод. Термін "галоалкіл" означає радикали, у яких один або більше алкільних вуглецевих атомів заміщені зазначеними вище атомами галогену. Спеціально цим терміном позначаються моногалоалкільні, дигалоалкільні і полігалоалкільні радикали. Так, наприклад, моногалоалкільний радикал може включати атоми йоду, бром, хлору або фтору. Дигало і полігалоалкільні радикали можуть містити два або більше таких самих атомів галогенів або комбінацію різноманітних галорадикалів.

Термін "нижчий галоалкіл" означає радикали, що містять від одного до шести вуглецевих атомів. Прикладами галоалкільних радикалів можуть служити фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, тетрахлорметил, пентахлорметил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил і дихлорпропіл. Термін "гідроксіалкіл" означає і розгалужені алкільні радикали, що містять від одного до приблизно десяти вуглецевих атомів, будь-який з них може бути заміщений одним або більше гідроксильними радикалами. Більш прийнятними гідроксіалкільними радикалами є "нижчі гідроксильні" радикали, що містять від одного до шести вуглецевих атомів і один або більше гідроксильних радикалів. Прикладами таких радикалів можуть служити гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксіпропіл, гідроксibuтил і гідроксигексил.

Терміни "алкокси" і "алкілокси" означають лінійні або розгалужені оксовмісні радикали, кожен з яких містить в алкільній частині від одного до приблизно десяти вуглецевих атомів. Більш прийнятними алкоксирадикалами є "нижчі алкокси" - радикали, що містять від одного до шести вуглецевих атомів. Приклади таких радикалів включають метокси, етокси, пропокси, бutoкси і трет-бутокси.

Термін "алкоксіалкіл" означає алкільні радикали, що містять один або більше алкоксирадикалів, які приєднані до алкільного радикала, тобто з утворенням моноалкоксіалкільного та діалкільного радикалів. Такі "алкокси" - радикали можуть бути додатково заміщені одним або більше атомами таких галогенів, як фтор, хлор або бром з утворенням галоалкокси - радикалів. Більш прийнятними галоалкоксирадикалами є "нижчі галоалкокси" - радикали, що містять від одного до шести вуглецевих атомів і один або більше галорадикалів. Прикладами таких радикалів можуть служити фторметокси, хлорметокси, трифторметокси, трифторетокси, фторетокси і фторпропокси. Термін "арил", як самий по собі, так і в комбінації, означає карбоциклічну ароматичну систему, що містить

одне, два або три кільця, в якій такі кільця можуть бути сполучені один з одним через бічні ланцюги чи являти собою конденсовані кільця

Термін "арил" означає такі ароматичні радикали, як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, індал і біфеніл. Арильні фрагменти також можуть бути заміщені в доступній для розміщення позиції одним або більше замісниками, незалежно вибраними з алкилу, алкоксиалкилу, алкіламіноалкилу, карбоксиалкилу, алкоксикарбоніалкилу, амінокарбоніалкилу, алкокси, аралкокси, гідрокси, гідроксиалу, аміно, гало, нітро, алкіламіно, ацилу, ціано, карбокси, амінокарбонілу, алкоксикарбонілу і аралкоксикарбонілу

Термін "гетероцикліл" означає насичені, частково ненасичені і ненасичені, такі, що містять гетероатом, кільцеві радикали, причому гетероатом може вибиратися з азоту, сірки та кисню. Приклади насичених гетероциклільних радикалів включають насичену 3 - 6 - членну гетеромоноциклічну групу, що містить 1 - 4 атоми азоту (наприклад, піролідиніл, імідазолідиніл, піперидино, піперазиніл і т.п.), насичену 3 - 6 - членну гетеромоноциклічну групу, що містить 1 - 2 атоми кисню і 1 - 3 атоми азоту, (наприклад, морфолініл і т.п.), насичену 3 - 6 - членну гетеромоноциклічну групу, що містить 1 - 2 атоми сірки і 1 - 3 атоми азоту, (наприклад, тіазолідиніл і т.п.) Приклади частково ненасичених гетероциклільних радикалів включають дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран і дигідротіазол. Гетероциклільні радикали можуть включати п'ятивалентний азот, як це має місце в радикалах тетразолілу і піридинію

Термін "гетероарил" означає ненасичені гетероциклільні радикали. Приклади гетероарильних радикалів включають ненасичену 3 - 6 - членну гетеромоноциклічну групу, що містить 1 - 4 атоми азоту, наприклад, піроліл, піролініл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, тіазоліл (наприклад, 4H-1,2,4-тріазоліл, 1H-1,2,3-тріазоліл, 2H-1,2,3-тріазоліл і т.п.), тетразоліл (наприклад, 1H-тетразоліл, 2H-тетразоліл і т.п.), ненасичену конденсовану гетероциклільну групу, що містить 1 - 5 атомів азоту, наприклад, індолил, ізоіндолил, індолизиніл, бензімідазоліл, хінолил, ізохінолил, індазоліл, бензотріазоліл, тетразолілопіридазиніл, (наприклад, тетразоліл[1,5-b]піридазиніл і т.п.), ненасичену 3 - 6 - членну гетеромоноциклічну групу, що містить атом кисню, наприклад, піраніл, фурил і т.п., ненасичену 3 - 6 - членну гетеромоноциклічну групу, що містить атом сірки, наприклад, тієніл і т.п., ненасичену 3 - 6 - членну гетеромоноциклічну групу, що містить 1 - 2 атоми кисню і 1 - 3 атоми азоту, наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, (наприклад, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл і т.п.), ненасичену конденсовану гетероциклільну групу, що містить 1 - 2 кисневих атоми та 1 - 3 атоми азоту, (наприклад, бензоксадіазоліл і т.п.), ненасичену 3 - 6 - членну гетеромоноциклічну групу, що містить 1 - 2 атоми сірки і 1 - 3 атоми азоту, наприклад, тіазоліл, тіадіазоліл, (наприклад, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл і т.п.), ненасичену конденсовану гетероциклільну групу, що містить 1 - 2 атоми сірки і 1 - 3 атоми азоту, (наприклад, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл

і т.п.) і аналогічні сполуки

Термін "гетероарил" також означає радикали, у яких гетероциклільні радикали конденсовані з арильними радикалами. Прикладами таких конденсованих біциклічних радикалів можуть служити бензофуран, бензотіофен і т.п. Позначення "гетероциклільна група" може мати 1 - 3 таких замісника, як алкіл, гідрокси, гало, алкокси, оксо, аміно і алкіламіно

Термін "алкілтіо" означає радикали, що містять лінійний або розгалужений алкільний радикал, який має від одного до приблизно десяти вуглецевих атомів, приєднаних до двоцвалентного атома сірки. Більш прийнятні алкілтіорадикали являють собою "нижчі алкілтіо"-радикали, що містять алкільні радикали з одного-шести вуглецевих атомів. Прикладами таких нижчих алкілтіорадикалів можуть служити метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо і гексилтіо

Термін "алкілтіоалкіл" означає радикали, що містять алкілтіорадикал, приєднаний через двоцвалентний атом сірки до алкільного радикала, який має від одного до десяти вуглецевих атомів. Більш прийнятними алкілтіоалкільними радикалами є "нижчі алкілтіоалкільні" радикали, що містять алкільні радикали з одного-шести вуглецевих атомів. Прикладами таких нижчих алкілтіоалкільних радикалів включають метилтіометил. Термін "алкілсульфоніл" означає радикали, що містять лінійний або розгалужений алкільний радикал з одного-десяти вуглецевих атомів, приєднаний до двоцвалентного $-S(=O)-$ радикала. Більш прийнятні алкілсульфонільні радикали являють собою "нижчі алкілсульфонільні" радикали з одного-шести вуглецевих атомів. Прикладами таких нижчих алкілсульфонільних радикалів можуть служити метилсульфоніл, етилсульфоніл, бутилсульфоніл і гексилсульфоніл. Термін "сульфоніл", у тих випадках, коли він використовується як такий або об'єднаний з іншими термінами, такими, як "алкілсульфоніл", означає двоцвалентний радикал $-SO_2-$. Термін "алкілсульфоніл" означає алкільні радикали, приєднані до сульфонільного радикала, де алкіл має вказані вище значення. Більш прийнятні алкілсульфонільні радикали являють собою "нижчі алкілсульфонільні" радикали, що містять від одного до шести вуглецевих атомів. Приклади таких нижчих алкілсульфонільних радикалів включають метилсульфоніл, етилсульфоніл і пропілсульфоніл. Такі "алкілсульфонільні" радикали можуть бути додатково заміщені одним або більше атомами галогенів, таких як фтор, хлор або бром, з утворенням галоалкілсульфонільних радикалів. Терміни "сульфаміл", "аміноссульфоніл" і "сульфонамідил" означають NH_2O_2S- . Термін "ацил" означає радикал, що являє собою залишок після вилучення гідроксилу з органічної кислоти. Прикладами таких ацильних радикалів можуть служити алканолільні та ароільні радикали. Приклади таких алканолільних радикалів включають форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, ізовалерил, півалоіл, гексанол і радикали, похідні від бурштинової, гліколевої, глюконової, молочної, яблучної, винної, лимонної, аскорбінової, глюкуронової, малеїнової, фумарової, піровиноградної, мигдальної, пантотенової, β -оксимасляної, галактарової і галактуроно-

вої кислот Термін "арол" означає арильні радикали з карбонільним радикалом, який має вказані вище значення Прикладами аролу можуть служити бензол, нафтол, феніланетил і т.п., причому арил у зазначеному аролі може бути додатково заміщений, як це має місце в п-гідроксибензолі та саліцилілі

Термін "карбоніл", незалежно від того, використовується він самий по собі чи разом з іншими термінами, наприклад, у терміні "алкоксикарбоніл", означає групу $-(C=O)-$ Термін "карбокси" або "карбоксил", незалежно від його використання як такого або з іншими термінами, як це має місце в терміні "карбоксилалкіл", означає групу $-CO_2H$ Термін "карбоксилалкіл" означає алкільні радикали, заміщені карбоксирадикалом Більш прийнятним терміном є "нижчий карбоксилалкіл", який означає нижчі алкільні радикали, що мають зазначені вище значення, причому цей радикал може бути додатково заміщений в алкільному радикалі атомом галогену Приклади таких нижчих карбоксилалкільних радикалів включають карбоксиметил, карбоксетил і карбоксипропіл Термін "алкоксикарбоніл" означає радикал, що містить алкоксирадикал, який має зазначені вище значення, приєднаний через атом кисню до карбонільного радикала Більш прийнятними є "нижчі алкоксикарбонільні" радикали, алкільні фрагменти яких мають від одного до шести атомів вуглецю Приклади таких нижчих алкоксикарбонільних (складноєфірних) радикалів включають заміщені або незаміщені метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бутоксикарбоніл і гексилоксикарбоніл Терміни "алкілкарбоніл", "арилкарбоніл" і "аралкілкарбоніл" включають радикали, що містять алкільний, гідроксилалкільний, арильний, аралкільний і арилгідроксилалкільний радикали, які мають зазначені вище значення, приєднані до карбонільного радикала Прикладами таких радикалів можуть служити заміщені і незаміщені метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, бутилкарбоніл, пентилкарбоніл, гідроксиметилкарбоніл, гідроксипропілкарбоніл, фенілкарбоніл, бензилкарбоніл і феніл(гідроксиметил)карбоніл

Термін "карбоксилалкілкарбоніл" означає алкілкарбонільні радикали, заміщені карбоксирадикалом Більш прийнятним терміном є термін "нижчий карбоксилалкілкарбоніл", який означає нижчі алкільні радикали, що мають зазначені вище значення, і цей радикал може бути додатково заміщений в алкільному радикалі гідроксильом Приклади таких нижчих карбоксилалкілкарбонільних радикалів включають карбоксиметилкарбоніл, карбоксетилкарбоніл, карбоксипропілкарбоніл, $HO_2C(CHON)_4C(O)-$, $HO_2C(CHON)_2C(O)-$, $HO_2CCH_2C(OH)(CO_2H)C(O)-$

Термін "карбоксилалкілкарбоніл" означає похідні малеїнової та фумарової кислот Приклади таких карбоксилалкілкарбонільних радикалів включають (Z)-карбоксетенилкарбоніл і (E)-карбоксетенилкарбоніл Термін "аралкіл" означає такі арилзаміщені алкільні радикали, як бензил, дифенілметил, трифенілметил і дифенілметил Арил у зазначеному аралкілі може бути додатково заміщений галогеном, алкілом, алкокси, галоалкілом і галоалкокси Терміни "бензил" і "фенілметил" є взаємозамінними Термін "гетероциклалкіл"

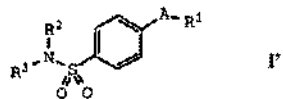
означає такі насичені і частково ненасичені гетероциклізаміщені алкільні радикали, як пролідиніметил, та гетероарилзаміщені алкільні радикали такі, як піридиніметил, хінолініметил, тієніліметил, фуриліметил і хінолініметил Гетероарил у зазначеному гетероаралкілі може бути додатково заміщений галогеном, алкілом, алкокси, галоалкілом і галоалкокси Термін "арилокси" означає арильні радикали, приєднані через атом кисню до інших радикалів Термін "арилтіо" означає арильні радикали, приєднані до атома сірки Термін "аралкокси" означає аралкільні радикали, приєднані через атом кисню до інших радикалів Термін "гетероцикліокси" означає гетероциклільні радикали, приєднані через атом кисню до інших радикалів Термін "аралкоксилалкіл" означає аралкоксирадикали, приєднані через атом кисню до алкільного радикала Термін "аралкілтіо" означає аралкільні радикали, приєднані до атома сірки Термін "аралкілтіоалкіл" означає аралкілтіоалкіли, приєднані через атом сірки до алкільного радикала Термін "аміноалкіл" означає алкільні радикали, заміщені амінорадикалами Більш прийнятним терміном є термін "нижчий аміноалкіл" Приклади таких радикалів включають амінометил, аміноетил і т.п. Термін "алкіламіно" означає аміногрупи, які заміщені одним або двома алкільними радикалами Більш прийнятними є "нижчі алкіламіно"-радикали, що мають алкільні фрагменти, які містять від одного до шести вуглецевих атомів Придатна нижча алкіламіногрупа може являти собою монозаміщену N-алкіламіно або дизаміщену N,N-алкіламіно, наприклад, N-метиламіно, N-етиламіно, N,N-діетиламіно, N, N-діетиламіно і т.п. Термін "аріламіно" означає аміногрупи, які заміщені одним або двома арильними радикалами, наприклад N-феніламіно Такі "аріламіно"-радикали можуть бути додатково заміщені в арильній кільцевій частині радикала

Термін "аралкіламіно" означає аміногрупи, які заміщені одним або двома аралкільними радикалами Терміни "N-аріламіноалкіл" і "N-арил-N-алкіламіноалкіл" означають аміноалкільні групи, які заміщені одним арильним радикалом або одним арильним та одним алкільним радикалом відповідно Приклади таких радикалів включають N-феніламінометил і N-феніл-N-метиламінометил Термін "амінокарбоніл" означає амідну групу формули $-C(=O)NH_2$ Термін "алкіламінокарбоніл" означає амінокарбонільну групу, яка заміщена одним або двома алкільними радикалами по атому азоту аміногрупи Більш прийнятними є "N-алкіламінокарбонільний" та "N,N-діалкіламінокарбонільний" радикали Більш прийнятними є "нижчий N-алкіламінокарбонільний" і "нижчий N,N-діалкіламінокарбонільний" радикали з нижчими алкільними фрагментами, що мають зазначені вище значення Термін "алкіламіноалкіл" означає радикали, що містять один або більше алкільних радикалів, приєднаних до аміноалкільного радикала Термін "арилоксилалкіл" означає радикали, що мають арильні радикали, приєднані до алкільного радикала через двохвалентний атом кисню Термін "арилтіоалкіл" означає радикали, які мають арильні радикали, приєднані до алкільного радикала через двохвалентний атом сірки Термін

"амінокислотний залишок" відноситься до будь-якої з існуючих в природі альфа-, бета- і гамма-амінокарбонових кислот, що включають їхні D та L оптичні ізомери і їхні рацемічні суміші, синтетичні амінокислоти та похідні таких природних і синтетичних амінокислот. Амінокислотний залишок приєднаний або через аміно, або через функціональну кислотну групу амінокислоти. Амінокислоти, що зустрічаються в природі, які можуть бути включені в даний винахід, містять, але не обмежуються ними, аланін, аргінін, аспаргін, аспаргінову кислоту, цистеїн, глютамінову кислоту, глютамін, гліцин, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метонін, орнітин, фенілаланін, пролін, серин, треонін, циклогексилаланін, триптофан, тирозин, валін, β-аланін і γ-амінову кислоту. Похідні амінокислот, що можуть входити в обсяг даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, амінокислоти, які містять захищені і модифіковані карбонові кислоти, що включають складні ефіри і амідні кислот, захищені аміни і заміщені фенільні кільця, які включають, але не обмежуються ними, алкіль, алкокси і гало-заміщений тозін, а також фенілаланін.

Даний винахід, а також фармацевтична композиція, що містить терапевтично-ефективну кількість сполуки формули I разом із щонайменше одним фармацевтично-прийнятним носієм, ад'ювантом або розріджувачем

Даний винахід також включає спосіб лікування запалення або пов'язаного із запаленням розладу у суб'єкта, який включає лікування суб'єкта, що має або чутливий до такого запалення чи до пов'язаного із запаленням розладу, сполукою формули I.



в якій А являє собою замісник у кільці, вибраний з частково ненасиченого гетероциклу, гетероарилу, циклоалкенілу та арилу, причому А необов'язково заміщений в доступний для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з алкілкарбонілу, формілу, гало, алкилу, галоалкилу, оксо, ціано, нітро, карбоксилу, алкокси, амінокарбонілу, алкоксикарбонілу, карбоксалкилу, ціаноалкилу, гідроксалькилу, галоалкілсульфонілокси, алкоксалькілоксиалкилу, карбоксалькілоксалькилу, циклоалкіл-алкилу, алкенілу, алкінілу, гетероциклілокси, алкілтію, циклоалкилу, арилу, гетероциклілу, циклоалкенілу, аралкилу, гетероцикліалкилу, алкілтіоалкилу, арилкарбонілу, аралкілкарбонілу, аралкенілу, алкоксалькилу, арилтіоалкилу, арилоксалькилу, аралкілтію-алкилу, арилоксалькилу, аралкілтіоалкилу, аралкоксалькилу, алкоксикарбоніалкилу, амінокарбоніалкилу, алкіламінокарбонілу, N-аріламінокарбонілу, N-алкіл-N-аріламінокарбонілу, алкіламінокарбоніалкилу, алкіламіно, N-аріламіно, N-аралкіламіно, N-алкіл-N-аралкіламіно, N-алкіл-N-аріламіно, аміноалкилу, алкіламіноалкилу, N-аріламіноалкилу, N-аралкіламіноалкилу, N-алкіл-N-аралкіламіноалкилу, N-алкіл-N-аріламіноалкилу, арилокси, аралкокси, арилтію, аралкілтію, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, N-аріламіносульфонілу, арилсульфоніл і N-алкіл-N-

ариламіносультонілу, де R^1 вибирають з гетероциклілу, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу, в якій R^1 необов'язково заміщений в доступний для заміщення позиції одним або більше радикалами, вибраними з алкілу, галоалкілу, ціано, карбоксилу, алкоксикарбонілу, гідроксилу, гідроксіалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, ариламіно, нітро, алкоксіалкілу, алкілсульфінілу, гало, алкокси і алкілтію, в якій R^2 вибирають з гідриду та алкоксикарбонілакілу, і в якій R^3

вибирають з алкілу, карбоксилалкілу, ацилу, алкоксикарбонілу, гетероарилкарбонілу, алкоксикарбонілалкіл-карбонілу, алкоксикарбонілкарбонілу, амінокислотного залишку і алкілкарбоніламіноалкіл-карбонілу, або фармацевтично-придатними солями таких сполук

Спосіб даного винаходу також включає профілактичне лікування. Більш прийнятний спосіб винаходу включає і введення водорозчинних сполук формул I - III ін'єкцією.

Група сполук формули I також включає їхні стереоізмери. Сполуки даного винаходу можуть мати один або більше асиметричних атомів вуглецю і таким чином здатні існувати у вигляді оптичних ізомерів, а також у вигляді їх рацемічних і нерацемічних сумішей. Відповідно до цього деякі зі сполук даного винаходу можуть перебувати у вигляді рацемічних сумішей, які також входять в обсяг даного винаходу. Оптичні ізомери можуть бути отримані поділом рацемічних сумішей відповідно до відомого способу, наприклад, за допомогою утворення діастереомерних при обробці оптично активною кислотою або солей основою. Прикладами придатних кислот можуть служити винна кислота, діацетилвинна, дибензоілвинна, дитрополвинна і камфосульфонова кислота з наступним поділом суміші діастереоізомерів кристалізацією з наступним виділенням оптично активних основ з таких солей. Інший спосіб поділу оптичних ізомерів включає використання хіральної хроматографічної колонки, оптимально вибраної таким чином, щоб максимізувати поділ енантіомерів. Ще один доступний спосіб поділу включає синтез ковалентних діастереоізомерних молекул реакцією аміної функціональної групи попередників сполук формули I з оптично чистою кислотою в активованій формі або з оптично чистим ізоціанатом. Альтернативно діастереомерні похідні можуть бути отримані реакцією карбоксильної функціональної групи попередників сполук формули I з оптично чистою змінною основою.

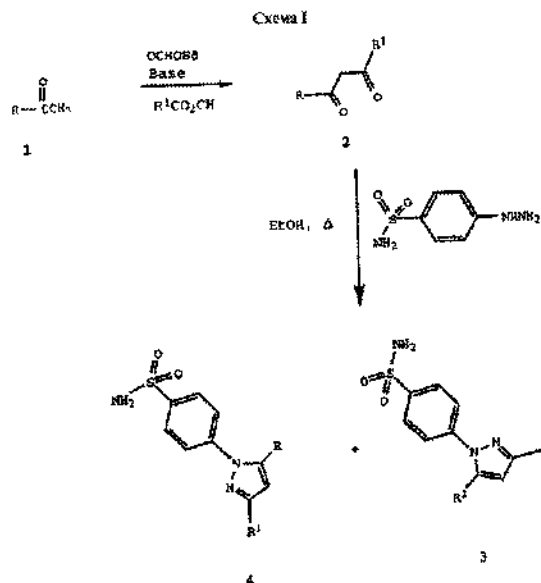
Синтезовані діастереоізомери можуть бути поділені такими традиційними методами, як хроматографія, дистиляція, кристалізація і сублімація, з наступним гідролізом з одержанням енантіомерно чистої сполуки. Оптично активні сполуки формули I можуть бути також отримані з використання оптично активних вихідних матеріалів. Такі ізомери можуть перебувати у вигляді вільної кислоти, вільної основи, складного ефіру або солі.

У групу сполук формули І також входять їхні фармацевтично-прийнятні солі. Термін "фармацевтично-прийнятні солі" означає солі, які звичайно використовують для одержання солей лужних металів та для одержання солей приєднання вільних кислот або вільних основ. Природа такої солі не

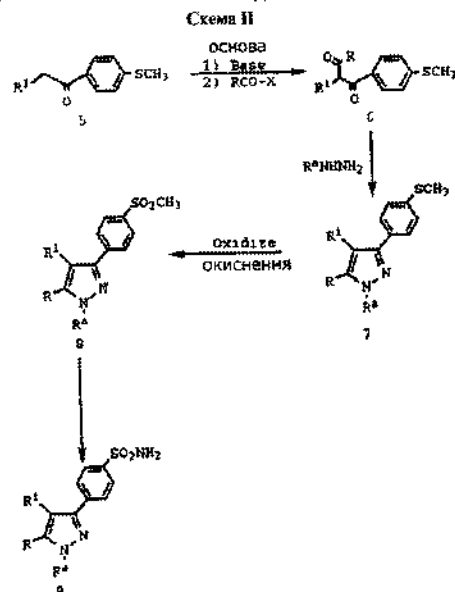
має вирішального значення за умови, що вона є фармацевтично-прийнятною. Фармацевтично-прийнятні солі приєднання кислот сполук формули I можуть бути отримані з неорганічною кислотою або з органічною кислотою. Прикладами таких неорганічних кислот можуть служити хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, вугільна, сірчана і фосфорна кислота. Придатні органічні кислоти можуть бути вибрані з аліфатичної, циклоаліфатичної, ароматичної, араліфатичної, гетероциклічної, карбонової і сірчаної органічних кислот, прикладами яких можуть служити мурашина, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, глюконова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, глюкуронова, малеїнова, фумарова, пировиноградна, аспартинова, глютамінова, антранілова, мезилова, стеаринова, саліцилова, р-гідроксибензойна, фенілоцтова, мигдальна, памова, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, пантотенова, толілсульфонова, 2-гідроксietансульфонова, сульфанилова, циклогексиламіноссульфонова, альгієнова, β -гідроксимасляна, галактарова і галактуринова кислоти. Придатні фармацевтично-прийнятні солі приєднання основи сполук формули I включають солі металів і органічні солі. Більш прийнятні солі металів, але обмежуються ними, відповідні солі металів (групи Ia), солі лужноземельних металів (групи IIa) та інших фізіологічно-прийнятних металів. Такі солі можуть бути отримані з алюмінієм, кальцієм, літєм, магнієм, калієм, натрієм і цинком. Більш прийнятні органічні солі можуть бути отримані третинними амінами і солями четвертинного амонію, включаючи зокрема триметамін, діетиламін, N,N-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноамін, етилендіамін, меглюмін (N-метилглюкамін) і прокаїн. Усі такі солі можуть бути отримані традиційними способами з відповідної сполуки, що відповідає формулам I - III, реакцією, наприклад, відповідної кислоти і основи зі сполукою формул I - III.

Загальні методики синтезу

Проліки винаходу, що є інгібіторами циклооксигенази-2, можуть бути синтезовані відповідно до таких методик за схемами I-XVII, у яких замісники R^1 - R^8 мають значення, вказані вище для формул I - III, за винятком спеціально зазначених випадків.



На схемі синтезу I показано одержання сполук інгібіторів циклооксигенази-2, як це описано у WO95/15316, яка включена сюди як посилання. На стадії 1 кетон 1 обробляють основою, переважно NaOMe або NaNH, і складним ефіром або складно-ефірним еквівалентом з утворенням проміжного дикетону 2 (в енольній формі), який далі використовують без додаткового очищення. На стадії 2 дикетон 2 у безводному протонному розчиннику, такому, як абсолютний етанол або оцтова кислота, обробляють гідрохлоридом або вільною основою заміненого гідразину при температурі кипіння з одержанням суміші піразолів 3 і 4. В результаті перекристалізації або хроматографічної очистки одержували 3 звичайно у вигляді твердої речовини. Аналогічні піразоли можуть бути отримані методами, описаними в патентах США №№ 5401765, 5 434 178, 4 146 721, 5 051 518, 5 134 142 і 4814 121, які також включені сюди як посилання.

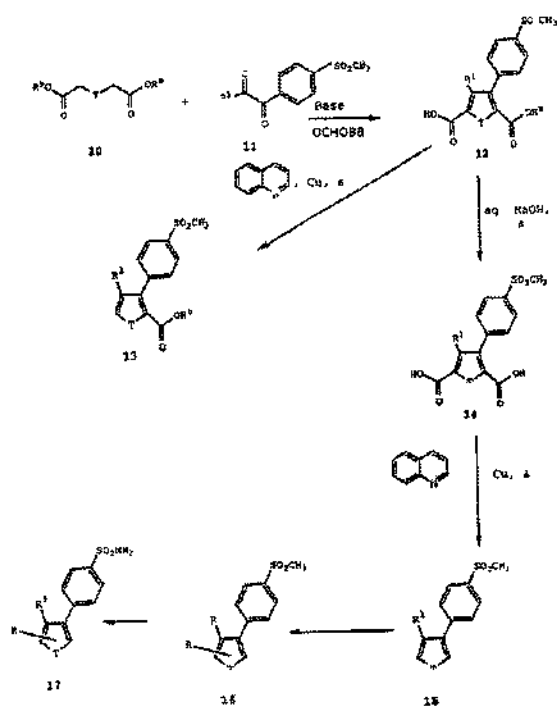


На схемі II продемонстрована чотирихстадійна методика одержання піразолів 8, які є інгібіторами циклооксигенази-2, описана в патенті США № 5 486 534 (де R^8 являє собою гідридо або алкіл).

з кетонів 5. На стадії 1 кетон 5 реагує з такою основою, як літій-біс(триметилсиліл)амід або літійді-зопропіламід (LDA), з утворенням аніону. На стадії 2 такий аніон реагує з ацетилювальним агентом з одержанням дикетону 6. На стадії 3 реакцією дикетону 6 з гіdraзином або заміщеним гіdraзином одержують піразол 7. На стадії 4 піразол 7 окиснюють окиснювальним реагентом, таким, як Oxone® (пероксимоносультат калію), 3-хлорпербензойна кислота (MCPBA) або пероксид водню, з одержанням суміші цільового 3-(алкілсульфоніл)фенілпіразолу 8 і 5-(алкілсульфоніл)феніл піразольного ізомеру. Сульфона-міди 9 можуть бути отримані, наприклад, за методом Huang [Tet. Lett., 35, 7201 - 04(1994)].

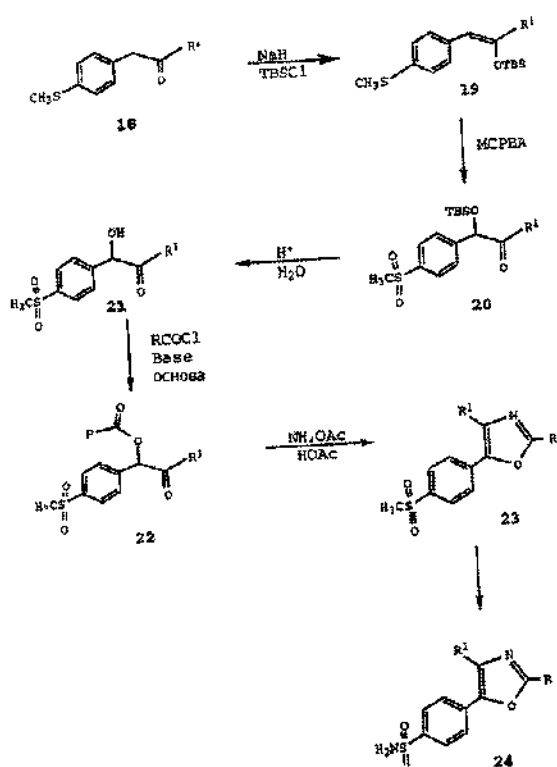
Альтернативно дикетон 6 може бути отриманий з кетону 5 обробкою такою основою, як пдрид натрію, у такому розчиннику, як диметилформамід, і додатково реакцією з нітрилом з утворенням амінокетону. В результаті обробки амінокетону кислотою утворюється дикетон 6. Аналогічні піразоли можуть бути отримані за методами, описаними у патенті США № 3 984 431, які включені сюди як посилання.

Схема III



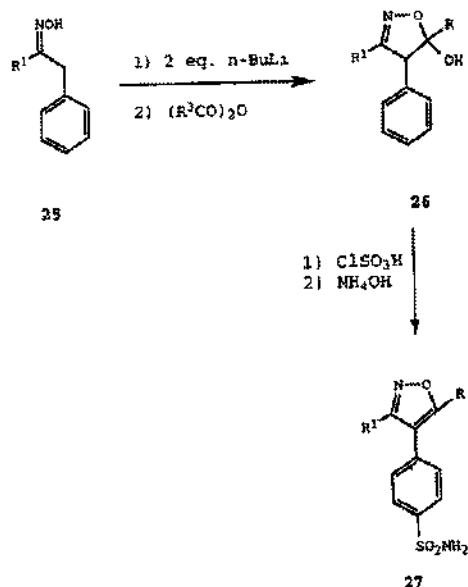
Інгібітори циклооксигенази-2 - діарил/гетероарилтіофени (де Т являє собою S, а R⁰ являє собою алкіл) можуть бути отримані способами, описаними в патентах США №№ 4 427 693, 4 302 461, 4 381 311, 4 590 205 і 4 820 827 та в документах PCT WO95/00501 і WO94/15932, які включені сюди як посилання. Аналогічні піроли (в яких Т являє собою N), фуранони і фурани (де Т являє собою O) можуть бути отримані методами, описаними в документах PCT WO 95/00501 і WO94/15932.

Схема IV



Інгібітори циклооксигенази-2 - діарил/гетероарил оксазоли можуть бути отримані способами, описаними в патентах США №№ 5 380 738, 3 743 656, 3 644 499 і 3 647 858, а також у заявках РСТ WO 95/00501 і WO94/27980, що включені сюди як посилання

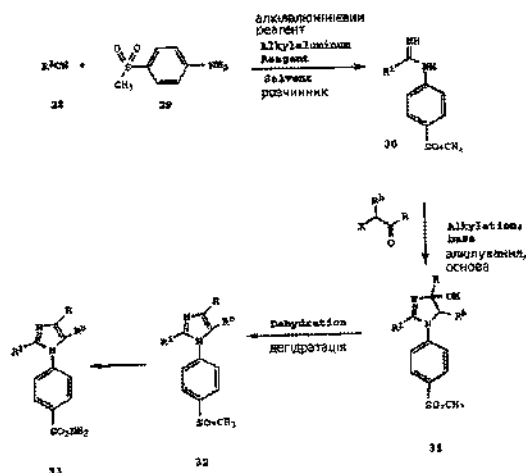
Схема V



Інгібітори циклооксигенази-2 - діарил/гетероарил ізоксазоли можуть бути отримані методами, описаними в заявці РСТ № US96/01869, заявках РСТ WO92/05162 і WO92/19604, а також у європейській публікації EP 26928, які включені сюди як посилання. Сульфонаміди 27 можуть бути отримані з підрахованого ізоксазолу 26 відповідно до двохстадійної методи-

ки. На першій стадії підрахований ізоксазол 26 обробляють при приблизно 0°C двома або трьома еквівалентами хлорсульфонової кислоти з утворенням відповідного сульфонілхлориду. На другій стадії отриманий у такий спосіб сульфонілхлорид обробляють концентрованим аміаком з одержанням сульфонамідного похідного 27.

Схема VI



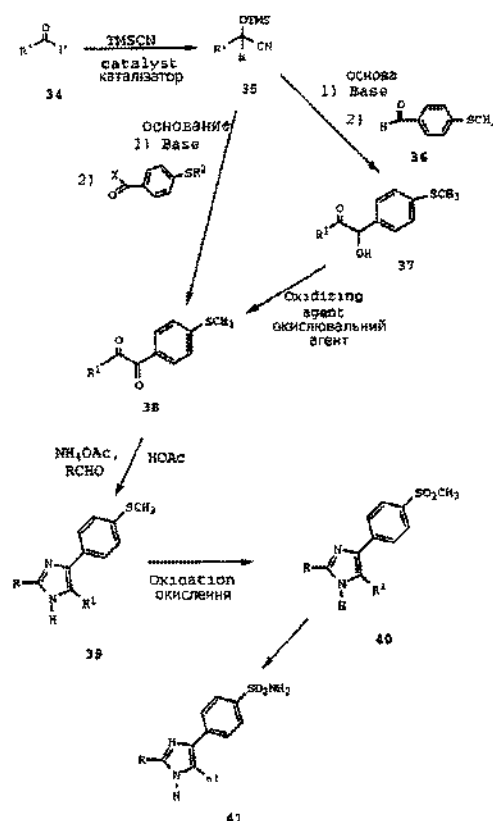
На схемі VI продемонстровано трьохстадійне одержання імідазолів 33, що є інгібіторами циклооксигенази-2. На стадії 1 реакцією заміщених нитрилів (R¹ CN) 28 з первинними фенолами 29, за присутності таких алкілалюмінієвих реагентів, як триметиламін, триетиламін, хлористий діетиламіній та за присутності таких інертних розчинників, як толуол, бензол і ксилол, одержували амідини 30. На стадії 2 реакцією амідину 30 з 2-гіпокетонами (де X являє собою Br або Cl), за присутності таких основ, як бікарбонат натрію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат калію або таких складних третинних амінів, як N,N'-діізопропілетиламін, одержували 4,5-дигідроімідазоли 31 (де R^b являє собою алкіл). Деякі з придатних для такої реакції розчинників являють собою ізопропанол, ацетон і диметилформамід. Таку реакцію можна проводити при температурі 20°C - 90°C. На стадії 3, 4,5-дигідроімідазоли 31 можуть бути піддані дегідратації за присутності такого каталізатора, як 4-толуолсульфокислота або мінеральні кислоти, з утворенням 1,2-дизаміщених імідазолів 32 внаслідок. Придатні для такої дегідратації розчинники включають, наприклад, толуол, ксилол і бензол. На цій стадії дегідратації трифтороцтова кислота може використовуватися як розчинник, так і як каталізатор. Сульфонаміди 33 можуть бути отримані за методом Huang [Tet Lett, 35, 7201-04 (1994)].

У деяких випадках (наприклад, коли R = метил або феніл) буває важко виділити проміжну сполуку 31. За описаних вище умов реакція проходить з безпосереднім утворенням цільових імідазолів.

Аналогічним чином можуть бути отримані імідазоли, що містять сульфонілфенільний фрагмент, приєднаний у положенні 2 і R¹, приєднаний до атома азоту в положенні 1. Діарил/гетероарильні імідазоли можуть бути отримані способами, описаними в патенті США № 4 822 805

і документах PCT WO93/14082 і WO96/03388, які включені сюди як посилання

Схема VII

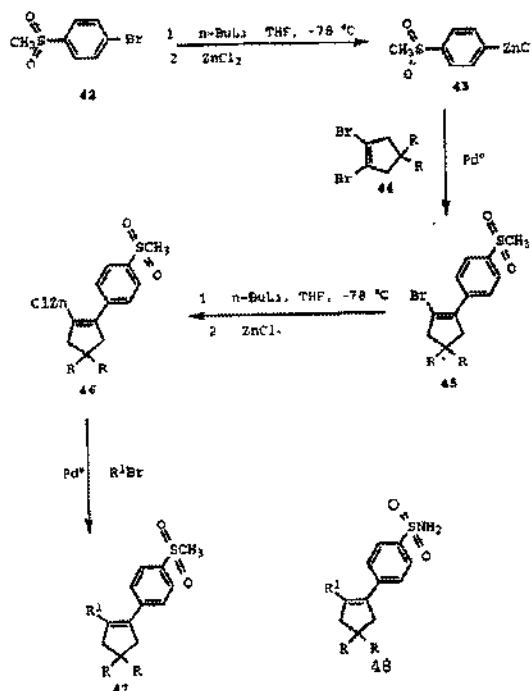


Сполуки 41, що є інгібіторами циклооксигенази-2, можуть бути синтезовані відповідно до послідовності реакцій, показаної на схемі VII. Альдегід 34 може бути перетворений у захищений ціаногідрин 35 реакцією з триалкілсиліцианідом, таким, як триметилсиліцианід (TMSCN) за присутності такого каталізатора, як йодистий цинк (ZnI₂) або ціанід калію (KCN). Реакцією ціаногідрину 35 з сильною основою з наступною обробкою бензальдегідом 36 та застосуванням обробки як кислотою, так і основою у зазначеному порядку одержували бензоїн 37. Прикладами сильних основ, що підходять для такої реакції, можуть служити діізопропіламід літію (LDA) і гексаметилдисилазан літію. Бензоїн 37 може бути перетворений у бензин 38 реакцією з придатним окиснювальним агентом, таким, як оксид вісмуту або діоксид марганцю, чи окисненням за Swern з використанням диметилсульфоксиду (DMSO) і трифтороцтового ангідриду. Бензил 38 може бути отриманий безпосередньо реакцією аніону 35 з галогенідом заміщеної бензойної кислоти. Будь-яка зі сполук 37 і 38 може використовуватися як проміжна сполука для перетворення в імідазоли 39 відповідно до хімічних методів, відомих спеціалісту в даній галузі та описаних M.

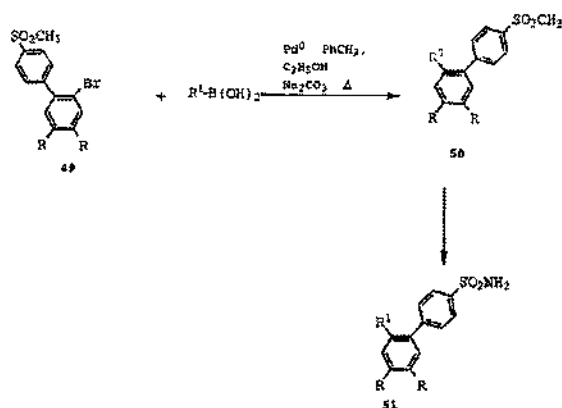
R Grimmet "Advances in Imidazol Chemistry" у Advances in Heterocyclic Chemistry, 12, 104 (1970). Перетворення 38 в імідазоли 39 здійснюється реакцією з ацетатом амонію і придатним альдегідом (RCHO) у середовищі оцтової кислоти. Бензоїн 37 може бути перетворений в імідазоли 39 реакцією з формамідом. Крім цього, бензоїн 37 може бути перетворений в імідазоли ацилюванням відповідною ацильною групою (RCO-) з наступною обробкою гідроксидом амонію. Спеціалісту в даній галузі відомо, що окиснення сульфиду у сульфон може бути здійснене в будь-який момент, починаючи зі сполук 36, і воно включає окиснення імідазолів 39 з використанням, наприклад, таких реагентів, як пероксид водню в оцтовій кислоті, м-хлорнадбензойна кислота (MCPBA) і пероксимоносульфат калію (OXONE®). Сульфонаміди 41 можуть бути отримані за методом Huang [Tet. Lett., 35, 7201 - 04 (1994)].

Діарил/гетероарильні імідазоли можуть бути отримані відповідно до способів, описаних в патентах США №№ 3 707 475, 4 686 231, 4 503 065, 4 472 422, 4 372 964, 4 576 958, 3 901 908, у заявці PCT № US95/09505, у європейській публікації EP 372 445 і заявці PCT WO 95/00501, що включені сюди як посилання.

Схема VIII

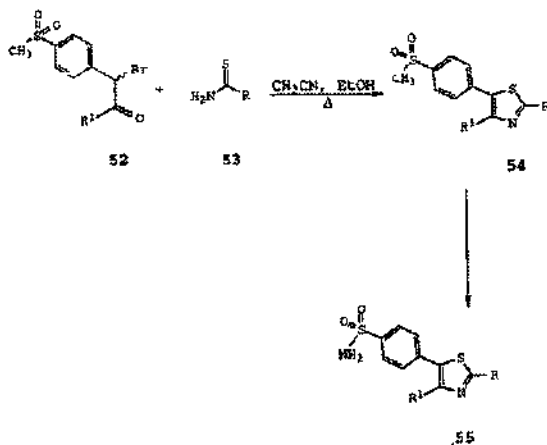


Діарил/гетероарильні інгібітори циклооксигенази-2 можуть бути отримані способом, описаним у патенті США № 5 344 991 і заявці PCT WO 95/501, які включені сюди як посилання.



Аналогічним чином на схемі синтезу IX показана методика одержання агентів-інгібіторів 51, які є інгібіторами 1,2-діарилбензол циклооксигенази-2, з 2-бромбіфенільних проміжних сполук 49 (отриманих аналогічно тому, як описано для схеми синтезу VIII) та відповідних заміщених фенолборонних кислот. Відповідно до методу сполучення, аналогічно розробленому Suzuki зі співробітниками [Synth Commun, 11, 513 (1981), проміжні сполуки 49 реагують з бороновими кислотами в середовищі толуол/етанол при температурі кипіння за присутності каталізатора на основі Pd⁰, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), та 2М карбонату натрію з одержанням 1,2-діарилбензолних проти-запальних агентів 50 даного винаходу. Сульфонаміди 51 можуть бути отримані, наприклад, за методом Huang [Tet Lett, 35, 7201 - 04 (1994)]. Такі терфенільні сполуки можуть бути отримані за методами, описаними у заявці США № 08/346 433, яка включена сюди як посилання.

Схема X



Діарил/гетероарильні інгібітори тiazолциклогенази-2 можуть бути отримані за способами, описаними у патентах США № 4 051 250, 4 632 930, європейській заявці EP 592 664 і заявках PCT WO96/03392 та WO 95/00501, що включені сюди як посилання. Ізотiazолі можуть бути отримані за способом, описаним в заявці PCT WO 95/00501.

Діарил/гетероарильні пиридинові інгібітори циклооксигенази-2 можуть бути отримані методами, описаними в патентах США № 5 169 857, 4 011 328, 4 533 666, у заявці PCT № US96/01110 та в заявці PCT № US96/01111, що включені сюди як

Схема XI

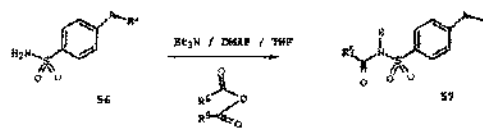
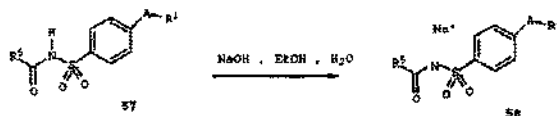


Схема синтезу XI ілюструє спосіб одержання ацилованих сульфонамідів 57. Такий спосіб включає обробку незаміщеного сульфонаміду 56 таким придатним агентом, як англідрид, хлорангідрид, ацилімідазол або активний складний ефір, за присутності основи і такого придатного розчинника, як тетрагідрофуран (THF) з утворенням ацилованого сульфонаміду 57. Потім продукт 57 може бути виділений хроматографією або кристалізацією.

Схема XII



У схемі синтезу XII показано спосіб одержання відповідної солі сполуки 57 і результати обробки 57 такою придатною сильною основою, як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію і т.п., одержували відповідну сольову форму 58. Може використовуватися велике число розчинників за умови, що вони не реагують з доданою сильною основою, причому більш прийнятними розчинниками є етанол і тетрагідрофуран.

Схема XIII

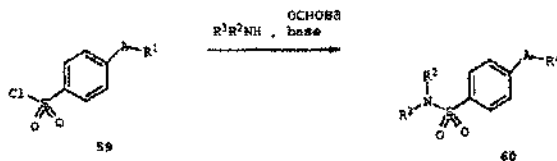


Схема синтезу XIII демонструє спосіб, використовуваний для одержання заміщених сульфонамідів 60. Ця стадія включає обробку придатного хлористого сульфонулу 59 аміном з одержанням заміщеного сульфонаміду 59. Як амін може використовуватися первинний амін (R³R²NH) або вторинний амін (R³R²NH). Звичайно реакцію проводять за присутності доданої основи. Така реакція також може проводитися при надлишку аміну. В умовах надлишку аміну останній виконує функції як нуклеофілу, так і основи.

Схема XIV

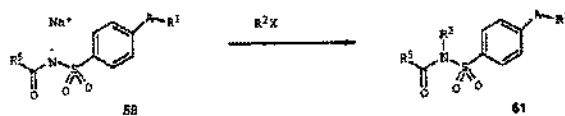


Схема синтезу XIV демонструє спосіб, який використовується для синтезу N-заміщених ацилсульфонамідів 61. Така методика включає обробку солі ацилованого сульфонаміду 58 галогенним алкілом (R²-X) з одержанням відповідного N-алкілованого ацилсульфонаміду 61. Такий спосіб може проводитися у великому числі розчинників, які більшою частиною є електрофілами.

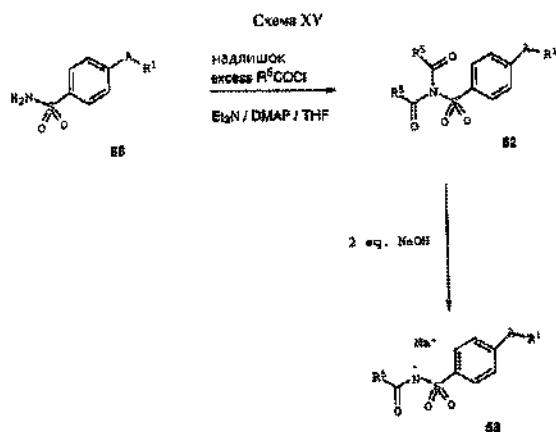


Схема синтезу XV ілюструє спосіб, використований для синтезу деяких N-ацилованих сульфонамідів 57. Такий спосіб полягає в обробці сульфонамиду 56 надлишком ангтриду, хлорангтриду або карбамілхлориду за присутності третинної змінної основи з одержанням відповідного біс(N-ацилованого) сульфонамиду 62. Такий біс(N-ацилований) сульфонамід 62 далі обробляють двома еквівалентами такої сильної основи, як гідроксид натрію, з одержанням натрієвої солі 58.

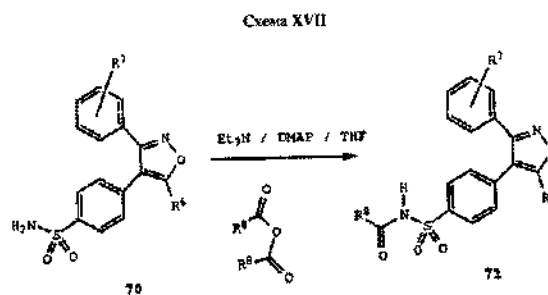


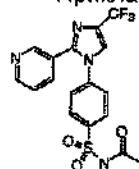
Схема синтезу XVII ілюструє спосіб одержання ацилованих ізоксазопсульфонамідів 71. Така стадія полягає в обробці незаміщеного сульфонамиду 70 таким придатним ацилювальним агентом, як ангтрид, хлорангтрид, ацил імідазол або активний складний ефір, з утворенням ацилованого сульфонамиду 71. Продукт 71 може бути виділений методом хроматографії або кристалізацією.

Наведені нижче приклади включають детальні описи способів одержання сполук формул I - III. Такі докладні описи включені в обсяг винаходу і служать прикладами описаних вище загальних методик синтезу, що складають частину винаходу. Такі детальні описи подані лише з метою ілюстрації і не обмежують обсягу винаходу. Усі частини подані у ваговому вираженні, а температури - у градусах Цельсія, якщо не зазначено окремо. Усі сполуки мали спектри ЯМР, що узгоджуються із запропонованими структурами.

Використовуються такі скорочення:

HCl - хлористоводнева кислота,
DMSO - диметилсульфоксид,
DMSO-d6 - дейтерований диметилсульфоксид,
CDCl3 - дейтерований хлороформ,
MgSO4 - сульфат магнію,
NaHCO3 - бікарбонат натрію,
KHSO4 - бісульфат калію,
DMF - диметилформамід,
NaOH - гідроксид натрію,
BOC - трет-бутилоксикарбоніл,
CD3OD - дейтерований метанол,
EtOH - етанол,
LiOH - гідроксид літію,
CH2Cl2 - хлористий метилен,
h - час,
h - година,
min - хвилина,
TGF - тетрагідрофуран,
TLC - тонкошарова хроматографія,
Et3N - триетиламін,
DBU - 1,8-діазобіцикло[5.4]ундец-7-ен,
DMAP - 4-диметиламінопіридин.

Приклад 1



N-[4-[2-(3-піридиніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

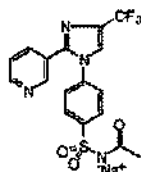
Суміш, що складається з 4-[2-(піридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензосульфонамиду (0,5 г, 1,36 ммоль), оцтового ангтриду (0,42 г, 4,1 ммоль), 4-диметил-

Схема синтезу XVI ілюструє спосіб, який використовується для синтезу деяких N-алкилованих пролсульфонамідів. Спирт 65 синтезували відповідно до літературної методики (J. Org. Chem., 57, 2195, 1992). Спирт 65 окиснювали, наприклад, обробкою хлористим оксалілом у такому придатному розчиннику, як хлористий метилен або DMSO. Додавання, наприклад, реагентів Грин'єра призводить до утворення 67. В результаті окиснення хлорохроміатом піридинію одержували кетони 68. В результаті конденсації з [(N-заміщеним аміно) сульфон]бензоламіном за присутності п-толуолсульфонокислоти одержували заміщений піролсульфонамід 69.

амінопіридину (DMAP) (0 083г, 0 68ммоля) і триетиламіну (0 17г, 1 6ммоля), перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин Реакційну суміш розбавляли 50мл води і екстрагували етилацетатом Органічний шар промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом магнію і фільтрували

Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок перекристалізовували з етил ацетату і гексану з утворенням 0 5г (90%) N-[[4-[2-(3-піридиніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді безбарвної твердої речовини т пл (DSC) 244 - 246°C Елементарний аналіз обчислено для $C_{17}H_{13}F_3N_4O_3S$ С, 49 76, Н, 3 19, N, 13 65, S, 7 81, знайдено С, 49 66, Н, 3 06, N, 13 55, S, 8 11

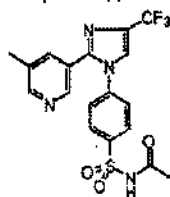
Приклад 2



Натрієва сіль N-[[4-[2-(3-піридиніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

До суспензії N-[[4-[2-(3-піридиніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду (Приклад 1) (0 41г, 1 0ммоля) у 10мл абсолютного етанолу додавали розчин гідроксиду натрію (0 04г, 1 0ммоля) у 0 4мл етанолу Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв Розчинник випаровували у вакуумі і залишок висушували у високому вакуумі з утворенням 0 33г (76%) натрієвої солі N-[[4-[2-(3-піридиніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді білого порошку т пл (DSC) 291°C (розл) Елементарний аналіз обчислено для $C_{17}H_{12}F_3N_4O_3Na$ 0 5 H₂O С, 46 26, Н, 2 97, N, 12 69, S, 7 26, знайдено С, 45 88, Н, 3 02, N, 11 69, S, 7 13

Приклад 3



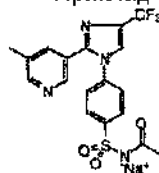
N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]ацетамід

Суміш, що складається з 4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід (0 5г, 1 3ммоля), оцтового ангдриду (0 40г, 3 9ммоля), DMAP (0 09г, 1 6ммоля) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин Реакційну суміш розбавляли 50мл води і екстрагували етилацетатом Органічний шар промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом магнію і фільтрували Фільтрат концентрували у вакуумі, а залишок перекристалізовували з етилацетату і гексану з утворенням 0 4г (72%)

N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді безбарвної

твердої речовини т пл (DSC) 268 - 270°C Елементарний аналіз обчислено для $C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S$ С, 50 94, Н, 3 56, N, 13 20, S, 7 56, знайдено С, 50 68, Н, 3 47, N, 12 53, S, 7 43

Приклад 4

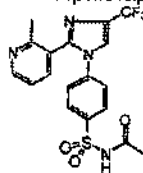


Натрієва сіль N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

До суспензії N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду (приклад 3) (0 25г, 0 6ммоля) у 5мл абсолютного етанолу додавали розчин гідроксиду натрію (0 24 г, 0 6 ммоля) у 0 4мл етанолу Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин Розчинник випаровували у вакуумі і залишок висушували у високому вакуумі з утворенням 0 25г (95%) натрієвої солі

N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді білого порошку т пл (DSC) 278 - 281°C Елементарний аналіз обчислено для $C_{18}H_{15}F_3N_4O_3Na$ 1 0 H₂O С, 46 55, Н, 3 47, N, 12 06, S, 6 90, знайдено С, 46 35, Н, 3 19, N, 11 79, S, 6 52

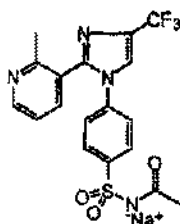
Приклад 5



N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

Суміш, що складається з 4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід (0 5г, 1 3ммоля), оцтового ангдриду (0 40г, 3 9ммоля), DMAP (0 09г, 0 7ммоля) і триетиламіну (0 16г, 1 6ммоля), перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин Реакційну суміш розбавляли 50мл води і екстрагували етилацетатом Органічний шар промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом магнію і фільтрували Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок перекристалізовували з етилацетату і гексану з утворенням 0 55г (99%) N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді безбарвної твердої речовини т пл (DSC) 243 - 245°C Елементарний аналіз обчислено для $C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S$ С, 50 94, Н, 3 56, N, 13 20, S, 7 56, знайдено С, 50 64, Н, 3 43, N, 12 64, S, 7 37

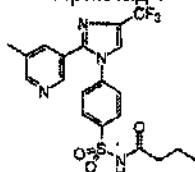
Приклад 6



Натрієва сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

До суспензії N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду (приклад 5) (0 35г, 0 83ммоль) у 7 5 абсолютного етанолу додавали розчин гідроксиду натрію (0 33г, 0 83ммоль) у 0 83мл етанолу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник випаровували у вакуумі і залишок висушували у високому вакуумі з утворенням 0 37г (99%) натрієвої солі N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді білого порошку т пл (DSC) 313°C (розл.). Елементний аналіз обчислено для $C_{18}H_{14}F_3N_4O_3SNa \cdot 0 75 H_2O$: С, 47 01, Н, 3 40, N, 12 18, S, 6 97, знайдено С, 47 51, Н, 3 71, N, 11 70, S, 6 51.

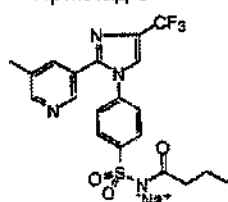
Приклад 7



N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід

Суміш, що складається з 4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід (0 5г, 1 3ммоль), масляного ангідриду (0 62г, 3 9ммоль), DMAP (0 09г, 0 7ммоль) і триетиламіну (0 16г, 1 6ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли 50мл води і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок перекристалізовували з етилацетату і гексану з утворенням 0 50г (85%) N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду у вигляді безбарвної твердої речовини т пл (DSC) 203 - 204°C. Елементний аналіз обчислено для $C_{20}H_{19}F_3N_4O_3S$: С, 53 09, Н, 4 23, N, 12 38, S, 7 09, знайдено С, 52 73, Н, 4 21, N, 11 79, S, 7 00.

Приклад 8

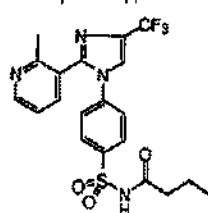


Натрієва сіль N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду

іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду

До суспензії N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду (приклад 7) (0 31г, 0 68ммоль) у 5мл абсолютного етанолу додавали розчин гідроксиду натрію (0 28г, 0 68ммоль) у 0 68мл етанолу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник випаровували у вакуумі і залишок висушували у високому вакуумі з одержанням 0 28г (78%) натрієвої солі N-[[4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду у вигляді білого порошку т пл (DSC) 303°C (розл.). Елементний аналіз обчислено для $C_{20}H_{18}F_3N_4O_3SNa \cdot 1 0 H_2O$: С, 48 78, Н, 4 09, N, 11 38, S, 6 51.

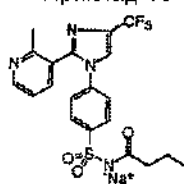
Приклад 9



N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід

Суміш 4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід DMAP (0 09г, 0 7ммоль) і триетиламіну (0 16г, 1 6ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли 50мл води і екстрагували ацетацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок перекристалізовували з етилацетату і гексану з одержанням 0 49г (84%) N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду у вигляді безбарвної твердої речовини т пл (DSC) 250 - 252°C. Елементний аналіз обчислено для $C_{20}H_{19}F_3N_4O_3S$: С, 53 09, Н, 4 23, N, 12 38, S, 7 09, знайдено С, 52 97, Н, 4 21, N, 11 07, S, 7 11.

Приклад 10

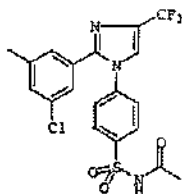


Натрієва сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду

До суспензії N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду (приклад 9) (0 3г, 0 66ммоль) у 5мл абсолютного етанолу додавали розчин гідроксиду натрію (0 027г, 0 66ммоль) у 0 66мл етанолу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник випаровували у вакуумі і залишок висушували у високому вакуумі з одержанням 0 26г (83%) натрієвої солі N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду

1-іл]феніл]сульфоніл] бутанаміду у вигляді білого порошку т пл (DSC) 320°C (розл.) Елементний аналіз обчислено для $C_{20}H_{18}F_3N_4O_3SNa$ С, 50.63, Н, 3.82, N, 11.81, S, 6.76, знайдено С, 49.85, Н, 3.78, N, 11.51, S, 6.32

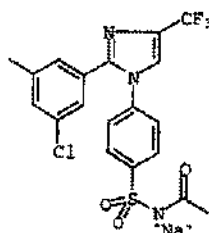
Приклад 11



N-[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

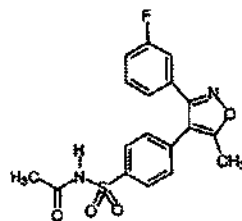
До суспензії 4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонаміду (0.30 г, 0.72 ммоль) у 1.5 мл оцтової кислоти додавали 1.5 мл ацетилю хлориду при кімнатній температурі. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш обробляли ефіром з утворенням 0.23 г (70%) N-[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді білої твердої речовини т пл (DSC) 232 - 235°C. Елементний аналіз обчислено для $C_{19}H_{15}ClF_3N_3O_3S$ С, 49.84, Н, 3.30, N, 9.18, S, 7.00, знайдено С, 49.72, Н, 3.48, N, 8.81, S, 7.18

Приклад 12



Натрієва сіль N-[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

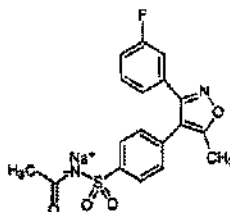
До суспензії N-[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду (приклад 11) (0.1 г, 0.22 ммоль) у 3 мл етанолу додавали розчин гідроксиду натрію (0.0088 г, 0.22 ммоль) у 2 мл етанолу. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник випаровували у вакуумі і залишок висушували у високому вакуумі з утворенням 0.09 г (85%) натрієвої солі N-[[4-[2-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді білого порошку т пл (DSC) 320°C (розл.) Елементний аналіз обчислено для $C_{18}H_{14}ClF_3N_3O_3SNa$ С, 47.56, Н, 2.94, N, 8.76, S, 6.68, знайдено С, 46.89, Н, 3.02, N, 8.27, S, 6.03. Приклад 13



N-[[4-[3-(3-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

Оцтовий ангідрид (1.01 г, 9.39 ммоль) і триетиламін (0.401 г, 3.97 ммоль) додавали до розчину 4-[5-метил-3-(3-фторфеніл)ізоксазол-4-іл]бензолсульфонаміду (1.10 г, 3.31 ммоль) і N,N-диметилпіридину (0.202 г) у сухому тетрагідрофурани. Після перемішування протягом 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, послідовно промивали 1N хлористоводневою кислотою і розсоллом, висушували над безводним $MgSO_4$ і концентрували з утворенням 1.0 г (81%) цільового продукту у вигляді кристалів 144 - 145°C. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$) 8.00 (д, 2H, J = 7.3 Гц), 7.30 - 7.27 (м, 4H), 7.10 - 7.06 (м, 3H), 2.46 (с, 3H), 1.99 (с, 3H). Елементний аналіз для $C_{18}H_{15}FN_2O_4S$ С, 57.75, Н, 4.04, N, 7.48, знайдено С, 57.84, Н, 4.06, N, 7.49

Приклад 14

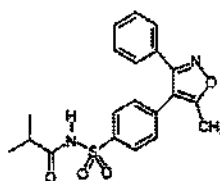


Натрієва сіль N-[[4-[3-(3-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

Суміш, що складається з N-[[4-[3-(3-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду (приклад 13) (0.312 г, 0.83 ммоль) і гідроксиду натрію (0.33 мл, 2.5N), в етанолі концентрували досуха. Залишок розбавляли етанолом і знову концентрували. Отриманий залишок висушували у вакуумі з утворенням 0.32 г (97%) кристалічного продукту т пл 112-131 °C. Спектр 1H ЯМР ($D_2O/300MHz$) 7.64 (д, 2H, J = 8.3 Гц), 7.21 - 6.91 (м, 6H), 2.27 (с, 3H), 1.78 (с, 3H). Елементний аналіз обчислено для $C_{18}H_{14}FN_2O_4SNa \cdot 0.5 H_2O$ С, 53.28, Н, 3.73, N, 6.80, знайдено С, 53.57, Н, 3.73, N, 6.80

Наступні сполуки (приклади 15 - 67) були отримані за методиками, аналогічними методикам прикладів 13 - 14, при заміні відповідних сульфонаміду та ангідриду

Приклад 15



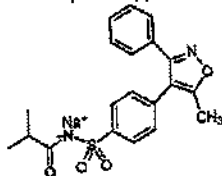
2-метил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід

Т пл 115 - 115.8°C Спектр 1H ЯМР

(CDCl₃/300Mгц), 8 43 (широкий с, 1H), 8 04 (д, 2H, J = 8/4гц), 7 40 - 7 31 (м, 7H), 2 50(с, 3H), 2 45 (септ, 1H, J = 6 9гц), 1 12(д, 6H, J = 6/9гц)

Мас-спектр FAB/MS m/z 285 (M⁺H) FAD/MS m/z 385 1222 (M⁺H, C₂₀H₂₁N₂O₄S, обчислено 385 1245) Елементний аналіз для C₂₀H₂₀N₂O₄S С, 62 48, Н, 5 24, N 29, знайдено С, 62 55, Н, 5 24, N, 7 21

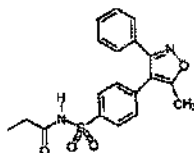
Приклад 16



Натрієва сіль 2-метил-N-[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду

Т пл > 300°C Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆/300Mгц) 7 71 (д, 2H, J = 8 1гц), 7 43 - 7 24 (м, 5H), 7 19(д, 2H, J = 8 1), 2 44 (с, 3H), 2 15 (септ, 1H, J = 6 9гц), 0 89 (д, 6H, J = 6 9гц) Мас-спектр FAB/MS m/z 407 (M⁺H, C₂₀H₂₁N₂O₄Na, обчислено 407 1041) Елементний аналіз для C₂₀H₁₉N₂O₄Na С, 59 10, Н, 4 71, N, 6 89, знайдено С, 58 98, Н, 4 68, N, 6 94

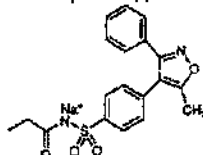
Приклад 17



N-[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід

Т пл 148 9 - 151 0 °C Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃/300Mгц) 8 60 (широкий с, 1H), 8 04 (д, 2H, J = 8 7 гц), 7 38 - 7 31 (м, 7H), 2 50 (с, 3H), 2 32 (кв, 2H, J = 7 2 гц), 1 10(т, 3H, J = 7 2гц) Мас-спектр FAB/MS m/z 371 (M⁺H) FAB/MS m/z 371 1049 (M⁺H) Обчислено 371 1066 Елементний аналіз для C₁₉H₁₈N₂O₄S С, 61 81, Н, 4 90, N, 7 56, знайдено С, 61 52, Н, 4 92, N, 7 53

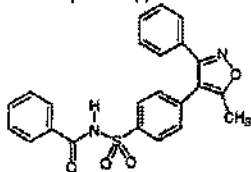
Приклад 18



Натрієва сіль N-[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду

Т пл 271 5 - 272 7 °C Спектр ¹H ЯМР (D₂O/300Mгц) 7 57 (д, 2H, J = 8 4 гц), 7 30 - 6 90 м, 7H), 2 12 (с, 3H), 2 00 (кв, 2H, J = 7 8 гц) Мас-спектр FAB/MS m/z (M⁺H) Елементний аналіз для C₁₉H₁₇N₂O₄Na С, 58 61, Н, 4 37, N, 7 14, знайдено С, 57 92, Н, 4 53, N, 6 95

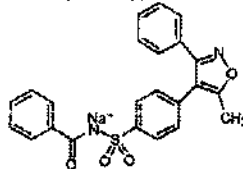
Приклад 19



N-[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензамід

Т пл 208 8 - 210 2°C Спектр ¹H ЯМР (COCl₂/300Mгц) 9 05 (широкий с, 1H), 8 14 (д, 2H, J = 8/5гц), 7 82(д, 2H, J = 7 5гц), 7 59(дд, 1H, J = 7 3, 7 5 гц), 7 49-7 30 (м, 9H), 2 50(с, 3H), Мас-спектр FAD/MS m/z (M⁺H) FAB/MS m/z C₂₃H₁₈N₂O₄S С, 66 02, Н, 4 34, N, 6 69, знайдено С, 65 95, Н, 4 40, N, 6 69

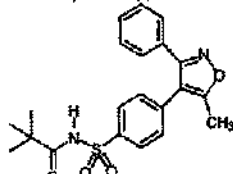
Приклад 20



Натрієва сіль N-[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензаміду

Т пл 288 2 - 291 2°C Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆/300Mгц) 7 90 (д, 2H, J = 8 1гц), 7 83 (д, 2H, J = 8 4гц), 7 44-7 23 (м, 8H), 7 22 (д, 2H, J = 8 4гц), 2 44 (с, 3H) FAB/MS m/z 441 (M⁺H) FAB/MS m/z 441 0898 (M⁺H, обчислено 441 0885) Обчислено для C₂₃H₁₇N₂O₄Na С, 62 72, Н, 3 89, N, 6 36, знайдено С, 62 53, Н, 4 06, N, 6 17

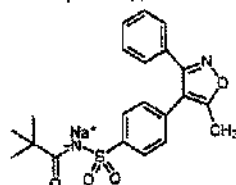
Приклад 21



2,2-диметил-N-[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід

Т пл 190 - 191 1 °C Спектр ¹ЯМР (CDCl₃/300Mгц) 8 20 (широкий с, 1H), 8 04 (д, 2H, J = 8 5гц), 7 39-7 30 (м, 7H), 2 51 (с, 3H), 1 10 (с, 9H), Мас-спектр FAB/MS m/z (M⁺H) FAB/MS m/z 399 1388 (M⁺H, обчислено 399 1379) Елементний аналіз для C₂₁H₂₂N₂O₄S С, 63 30, Н, 5 56, N, 7 03, знайдено С, 63 45, Н, 5 53, N, 7 08

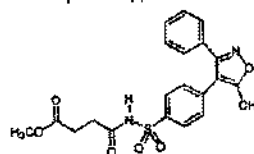
Приклад 22



Натрієва сіль 2,2-диметил-N-[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду

Т пл > 300°C Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆/300Mгц) 7 68 (д, 2H, J = 8/1гц), 7 42 - 7 31 (м, 5H), 7 18 (д, 2H, J = 8/1гц), 2 44 (с, 3H), 0 96 (с, 9H) Мас-спектр FAB/MS m/z 421 (M⁺H), обчислено 421 1198) Елементний аналіз для C₂₁H₂₁N₂O₄Na С, 59 99, Н, 5 03, N, 6 66, знайдено С, 59 83, Н, 5 08, N, 6 58

Приклад 23



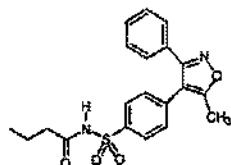
Метил

4-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]бензамід

ил)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксобутаноат

Т пл 114 9 - 117 7 °С Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$) 8 70 (широкий с, 1H), 8 04 (д, 2H, $J = 8 4 \text{ гц}$), 7 38 - 7 26 (м, 7H), 3 66 (с, 3H), 2 67 - 2 57 (м, 4H), 2 50 (с, 3H), 1 10 (с, 9H) Мас-спектр FABHRMS m/z 429 1102 (M^+ Н, обчислено 429 1120) Елементний аналіз для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ С, 58 87, Н, 4 70, N, 6 44

Приклад 24

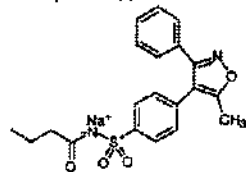


N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-

ил)феніл]сульфоніл]бутанамід

Т пл 173 2 °С Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$) 8 55 (широкий с, 1H), 8 05 (д, 2H, $J = 8 7 \text{ гц}$), 7 40 - 7 29 (м, 7H), 2 50 (с, 3H), 2 86 (т, 2H, $J = 7 2 \text{ гц}$), 1 61 (сикстет, 2H, $J = 7 2 \text{ гц}$), 0 88 (т, 3H, $J = 7 2 \text{ гц}$) Мас-спектр FABLRMS m/z 391 (M^+ Н), обчислено 385 1222) Елементний аналіз для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ С, 62 48, Н, 5 24, N, 7 29, знайдено С, 62 37, Н, 5 28, N, 7 22

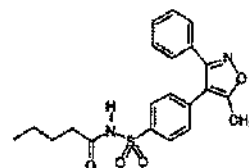
Приклад 25



Натрієва сіль N-[[4-(5-метил- 3-фенілізоксазол-4-ил)феніл]сульфоніл]гексанамід

Т пл 273 5 - 277 7 °С Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{MГц}$) 7 45 (д, 2H, $J = 8 4 \text{ гц}$), 7 13 - 6 73 (м, 7H), 2 06 (с, 3H), 1 94 (т, 2H, $J = 7 2 \text{ гц}$), 1 27 (сикстет, 2H, $J = 7 2 \text{ гц}$), 0 55 (т, 3H, $J = 7 2 \text{ гц}$) Мас-спектр FABLRMS m/z 407 (M^+ Н) FABHRMS m/z 407 1065 (M^+ Н, обчислено 407 1041) Елементарний аналіз для С, 58 91, Н, 4 77, N, 6 80

Приклад 26

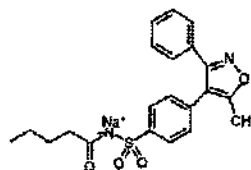


N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-

ил)феніл]сульфоніл]пентанамід

Т пл 134 1 - 136 5 °С Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$) 8 58 (широкий с, 1H), 8 04 (д, 2H, $J = 8 6 \text{ гц}$), 7 40 - 7 31 (м, 7H), 2 50 (с, 3H), 2 28 (т, 2H, $J = 7 5 \text{ гц}$), 1 56 (пентет 2H, $J = 1 5 \text{ гц}$), 1 27 (сикстет, 2H, $J = 7 5 \text{ гц}$), 0 85 (т, 3H, $J = 7 5 \text{ гц}$) Мас-спектр FABLRMS m/z 399 (M^+ Н) FABHRMS m/z 399 1286 (М, обчислено 399 1300) Елементний аналіз для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ С, 63 30, Н, 5 56, N, 7 03, знайдено С, 63 25, Н 5 63, N, 9 69

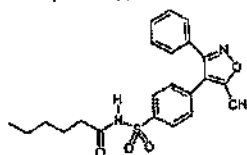
Приклад 27



Натрієва сіль N-[[4-(метил-3-фенілізоксазол-4-ил)феніл]сульфоніл]пентанамід

Т пл 264 7 °С Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6/300\text{MГц}$) 7 71 (д, 2H, $J = 8 1 \text{ гц}$) 7 43 - 7 32 (м, 5H), 7 18 (д, 2H, $J = 8 1 \text{ гц}$), 2 43 (с, 3H), 1 90 (т, 2H, $J = 7 5 \text{ гц}$), 1 35 (пент 2H, $J = 7 5 \text{ гц}$), 1 17 (сикстет, 2H, $J = 7 5 \text{ гц}$), 0 78 (т, 3H, $J = 7 5 \text{ гц}$) Мас-спектр FABLRMS m/z 421 (M^+ Н) Елементарний аналіз для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ С, 59 99, Н, 5 03, N, 6 66, знайдено С, 59 85, Н, 5 08, N, 6 62

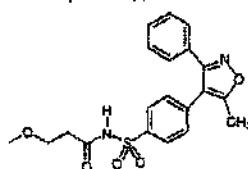
Приклад 28



N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-ил)феніл]сульфоніл]гексанамід

^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$) 8 50 (широкий с, 1H), 8 04 (д, 2H, $J = 8 4 \text{ гц}$), 7 40 - 7 30 (м, 7H), 2 50 (с, 3H), 2 27 (т, 2H, $J = 7 2 \text{ гц}$), 1 27 - 1 19 (м, 4H), 0 84 (т, 3H, $J = 7 2 \text{ гц}$) FABLRMS m/z 413 (M^+ Н) FABHRMS m/z 413 1517 (M^+ Н, обчислено 413 1535) Елементний аналіз для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ С, 64 06, Н, 5 85, N, 6 79, знайдено С, 64 04, Н, 5 85, N, 6 70

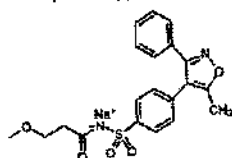
Приклад 29



3-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-ил)феніл]сульфоніл]пропанамід

Т пл 139 7 - 140 9 °С Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$) 9 34 (широкий с, 1H), 8 05 (д, 2H, $J = 8 5 \text{ гц}$), 7 37 (м, 7H), 3 62 (т, 2H, $J = 5 5 \text{ гц}$), 3 43 (с, 3H), 2 54 (т, 2H, $J = 5 5 \text{ гц}$), 2 51 (с, 3H) FABHRMS m/z 400 1071 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, обчислено 400 1093)

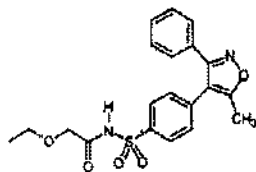
Приклад 30



Натрієва сіль 3- метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-ил)феніл]сульфоніл] пропанамід

Т пл 240 7 - 243 2 °С Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{MГц}$) 7 63 (д, 2H, $J = 8 5 \text{ гц}$), 7 33 (м, 1H), 7 20 (м, 4H), 7 16 (д, 2H, $J = 8 5 \text{ гц}$), 3 49 (т, 2H, $J = 8 5 \text{ гц}$), 3 49 (т, 2H, $J = 6 2 \text{ гц}$), 3 11 (с, 3H), 2 29 (с і т перехресні, 5H, $J = 6 2 \text{ гц}$) FABHRMS m/z 429 1074 (M^+Li), $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNaLi}$, обчислено 429 1072)

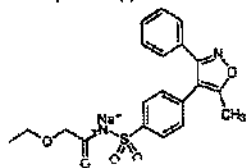
Приклад 31



2-етокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід

Т пл 131.3 - 132.2°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$) 8.98 (широкий с, 1H), 8.08 (д, 2H, $J = 8.7\text{Гц}$), 7.37 (м, 7H), 3.95 (с, 2H), 3.58 (кв, 2H, $J = 7.0\text{Гц}$), 2.51 (с, 3H), 1.26 (т, 3H, $J = 7.0\text{Гц}$) Мас-спектр FABHRMS m/z 400 1093 (M^+)

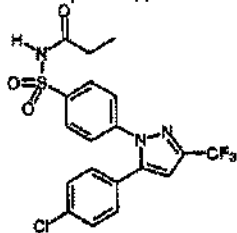
Приклад 32



Натрієва сіль 2-етокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл 207.2 - 210.0°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{МГц}$) 7.67 (д, 2H, $J = 8.5\text{Гц}$), 7.33 (м, 1H), 7.26-7.19 (м, 6H), 3.80 (с, 2H), 3.36 (кв, 2H, $J = 7.1\text{Гц}$), 2.33 (с, 3H), 1.00 (т, 3H, $J = 7.1\text{Гц}$) Мас-спектр FABHRMS m/z 423 0992 (M^+), $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$, обчислено 423 0991

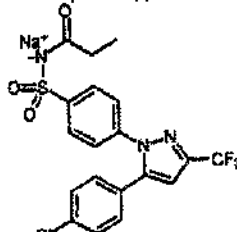
Приклад 33



N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід

Т пл 77.9 - 85.1°C Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ С, 49.84, Н, 3.30, N, 9.18, знайдено С, 49.83, Н, 3.36, N, 9.10

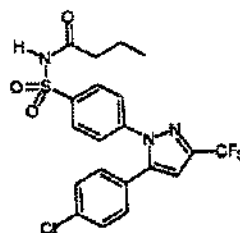
Приклад 34



Натрієва сіль N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду

Т пл > 300°C Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}$ С, 47.56, Н, 2.94, N, 8.76, знайдено С, 47.51, Н, 3.02, N, 8.72

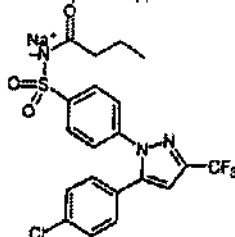
Приклад 35



N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$) 8.1 (д, 2H, $J = 8.7\text{Гц}$), 7.94 (широкий с, 1H), 7.5 (д, 2H, $J = 8.7\text{Гц}$), 7.37 (д, 2H, $J = 8.4\text{Гц}$), 7.17 (д, 2H, $J = 8.4\text{Гц}$), 6.79 (с, 1H), 2.24 (т, 2H, $J = 7.5\text{Гц}$), 1.62 (м, 2H), 0.9 (т, 3H, $J = 7.5\text{Гц}$) Мас-спектр FABLRMS m/z 494 (M^+)

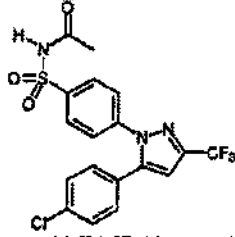
Приклад 36



Натрієва сіль N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]бутанаміду

Т пл 285.4 - 286.6°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CD}_2\text{OD}/300\text{МГц}$) 7.95 (д, 2H, $J = 8.7\text{Гц}$), 7.37 (м, 4H), 7.27 (д, 2H, $J = 9.0\text{Гц}$), 6.96 (с, 1H), 2.1 (т, 2H, $J = 6.9\text{Гц}$), 1.55 (м, 2H), 0.84 (т, 3H, $J = 7.2$)

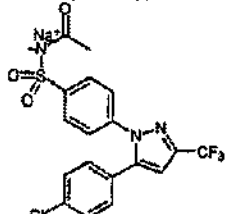
Приклад 37



N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

Т пл 161.9 - 162.7°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$) 8.6 (широкий с, 1H), 8.07 (д, 2H, $J = 6.9\text{Гц}$), 7.5 (д, 2H, $J = 6.9\text{Гц}$), 7.38 (д, 2H, $J = 6.9\text{Гц}$), 7.18 (д, 2H, $J = 6.9\text{Гц}$), 6.79 (с, 1H), 2.07 (с, 3H)

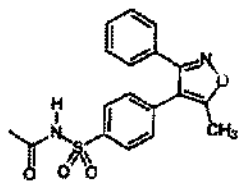
Приклад 38



Натрієва сіль N-[[4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл 269.8 - 272.0°C ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{МГц}$) 7.73 (д, 2H, $J = 8.7\text{Гц}$), 7.3 (д, 2H, $J = 8.7\text{Гц}$), 7.23 (д, 2H, $J = 8.4\text{Гц}$), 7.06 (д, 2H, $J = 8.4\text{Гц}$), 6.87 (с, 1H), 1.8 (с, 3H)

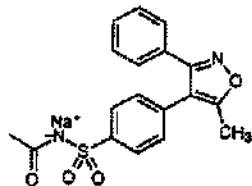
Приклад 39



N-[4-[5-метил-3-фенілоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

Т пл 169 3 - 170 6°C Елементний аналіз для $C_{18}H_{16}N_2O_4S$ С, 60 66, Н, 4 53, N, 7 88, знайдено С, 60 57, Н, 4 59, N, 7 81

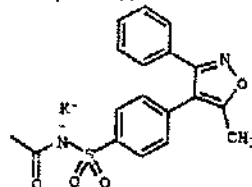
Приклад 40



Натрієва сіль N-[4-[5-метил-3-фенілоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл 245 6 - 247°C Елементний аналіз обчислено для $C_{18}H_{15}N_2O_4SNaNa \cdot H_2O$ С, 54 54, Н, 4 32, N, 7 07, знайдено С, 54 47, Н, 4 34, N, 7 01

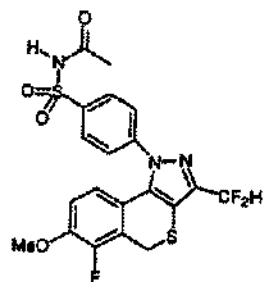
Приклад 41



Калієва сіль N-[4-[5-метил-3-фенілоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл 279 7 - 283 7°C Спектр 1H ЯМР ($D_2O/300MHz$) 7 62 (д, 2H, J = 8 4Гц), 7 2 (м, 7H), 2 27 (с, 3H), 1 77 (с, H)

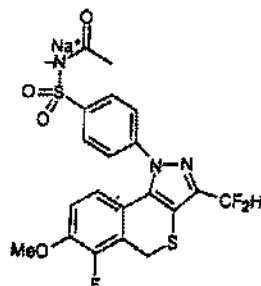
Приклад 42



N-[4-[3-(дифторметил)-6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-2-бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

Спектр 1H ЯМР (300MHz/ $CDCl_3$) 8 1 (д, 2H, J = 6 9Гц), 7 61 (д, 2H, J = 6 9Гц), 6 69 (м, 3H), 4 0 (с, 2H), 3 82 (с, 3H), 1 96 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z 484 (M^+H)

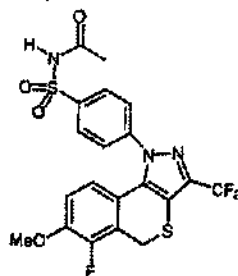
Приклад 43



Натрієва сіль N-[4-[3-(дифторметил)-6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-2-бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл > 300°C Спектр 1H ЯМР ($CD_3OD/300MHz$) 8 04 (д, 2H, J = 6,6Гц), 7 6 (д, 2H, J = 6 6Гц), 6 82 (м, 3H), 4 08 (с, 2H), 3 85 (с, 3H), 1 90 (с, 3H)

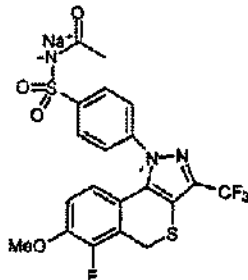
Приклад 44



N-[4-[6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-3-(трифторметил)-2-бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

1H ЯМР ($CDCl_3/300MHz$) 8 06 (д, 2H, J = 8 4Гц), 6 68 (д, 2H, J = 8 7Гц), 6 50 (д, 2H, J = 8 7Гц), 3 97 (с, 2H), 3 79 (с, 3H), 1 92 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z 502 (M^+H)

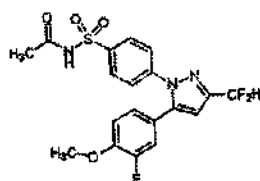
Приклад 45



Натрієва сіль N-[4-[6-фтор-1,5-дигідро-7-метокси-3-(трифторметил)-2-бензотіопірано[4,3-с]піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл 183 - 191 1°C Спектр 1H ЯМР ($CD_3OD/300MHz$) 8 06 (д, 2H, J = 8 7Гц), 7 62 (д, 2H, J = 8 7Гц), 6 9 (д, 2H, J = 8 7Гц), 4 11 (с, 2H), 3 85 (с, 3H), 1 90 (с, 3H)

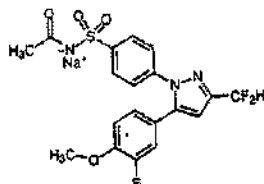
Приклад 46



N-[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

Т пл 173 - 175°C Спектр ^1H ЯМР (ацетон- $d_6/300\text{MГц}$) 8.1 (д, 2H, J = 8.9Гц), 7.6 (д, 2H, J = 8.9Гц), 7.2 - 6.8 (м, 6H), 3.9 (с, 3H) Елементний аналіз для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ С, 51.94, Н, 3.67, N, 9.56, знайдено С, 51.80, Н, 3.72, N, 9.47

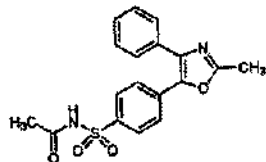
Приклад 47



Натрієва сіль N-[[4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл 140.1 - 146.0°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{MГц}$) 7.7 (д, 2H, J = 8.4Гц), 7.2 (д, 2H, J = 8.4Гц), 6.9 - 6.6 (м, 5H), 3.7 (с, 3H), 1.8 (с, 3H) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_4\text{SNa} + 3.06 \text{H}_2\text{O}$ С, 47.95, Н, 3.52, N, 8.83, знайдено С, 47.94, Н, 3.42, N, 8.78

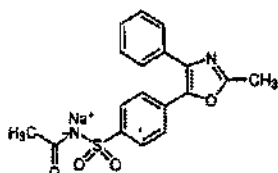
Приклад 48



N-[[4-(2-метил-4-фенілїзоксазол-5-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід

Т пл 220.7 - 221.0°C Спектр ^1H ЯМР (ацетон- $d_6/300 \text{ MГц}$) 8.0 (д, 2H, J=8.7Гц), 7.8 (д, 2H, J = 9.0Гц), 7.6 (м, 2H), 7.4 (м, 3H), 2.5 (с, 3H), 2.5 (с, 3H), 2.0 (с, 3H) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ С, 60.66, Н, 4.53, N, 7.86, знайдено С, 60.54, Н, 4.56, N, 7.90

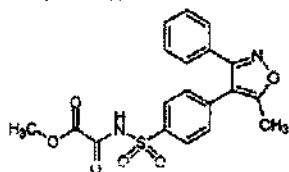
Приклад 49



Натрієва сіль N-[[4-(2-вініл-4-їзоксазол-5-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл 259.9 - 260.0°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{MГц}$) 7.6 (д, 2H, J = 8.4Гц), 7.4 (д, 2H, J = 8.4Гц), 7.3 (м, 5H), 2.3 (с, 3H) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa} + 5.94\% \text{H}_2\text{O}$ С, 53.74, Н, 4.42, N, 6.96, знайдено С, 53.73, Н, 4.28, N, 6.94

Приклад 50

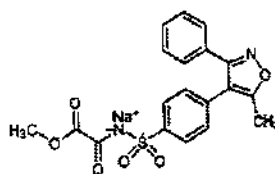


Метил - [[4-(5-метил-3-фенілїзоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]оксоацетат

Т пл 171.1 - 172.3°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$) 9.4 (широкий с, 1H), 8.1 (д, 2H, J = 8.7Гц), 7.4-7.2 (м, 7H), 7.6 (м, 2H), 3.9 (с, 3H), 2.5 (с,

3H) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ С, 56.99, Н, 4.03, N, 7.00, знайдено С, 56.74, Н, 3.96, N, 6.94

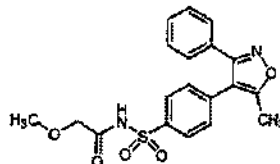
Приклад 51



Натрієва сіль метил[[[4-(5-метил-3-фенілїзоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]оксоацетату

Т пл 146.0 - 151.8°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6/300\text{MГц}$) 7.8-7.7 (м, 2H), 7.5-7.2 (м, 7H), 3.5 (с, 3H), 2.5 (с, 3H) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa} + 3.22\% \text{H}_2\text{O}$ С, 52.29, Н, 3.82, N, 6.42, знайдено С, 52.28, Н, 3.77, N, 6.44

Приклад 52

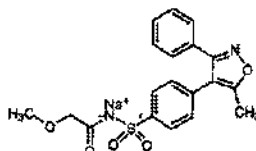


2-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілїзоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід

Т пл 123.9 - 125.3°C Спектр ^1H ЯМР (ацетон- $d_6/300\text{MГц}$) 8.0 (д, 2H, J = 8.7Гц), 7.5 (д, 2H, J = 8.7Гц), 7.5-7.4 (м, 5H), 4.0 (с, 2H), 3.4 (с, 3H), 2.5 (с, 3H)

Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ С, 59.06, Н, 4.70, N, 7.25, знайдено С, 59.14, Н, 4.73, N, 7.25

Приклад 53

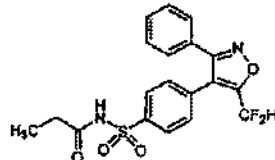


Натрієва сіль 2-метокси-N-[[4-(5-метил-3-фенілїзоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду

Т пл 276.9 - 277.9°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6/300\text{MГц}$) 7.7 (д, 2H, J = 8.4Гц), 7.5-7.3 (м, 5H), 7.2 (д, J = 8.4Гц, 2H), 3.6 (с, 2H), 3.2 (с, 3H), 2.4 (с, 3H)

Мас-спектр FABHRMS m/z 409.0848 (M^+ , обчислено 409.0851)

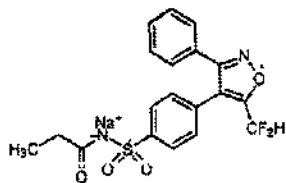
Приклад 54



N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілїзоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]пропанам

Т пл 136.9 - 141.0°C Спектр ^1H ЯМР (ацетон- $d_6/300\text{MГц}$) 10.7 (широкий с, 1H), 8.1 (д, 2H, J = 8.4Гц), 7.6 (д, 2H, J = 8.4Гц), 7.6-7.4 (м, 5H), 7.2 (т, 1H, J=7.5Гц) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ С, 56.15, Н, 3.97, N, 6.89, знайдено С, 56.10, Н, 3.93, N, 6.81

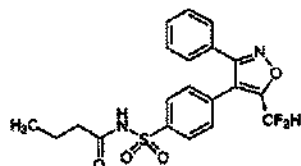
Приклад 55



Натрієва сіль N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду

Т пл 287,8 - 293,6°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6/300\text{ МГц}$) 7,7 (д, 2H, $J=8,1$ гц), 7,5-7,1 (м, 8H), 1,9 (дц, 2H, $J=7,4$ гц), 0,8 (т, 3H, $J=7,5$ гц) Елементний аналіз для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{F}_2\text{NaO}_4\text{S} + 2,04\% \text{ H}_2\text{O}$ С, 52,17, Н, 3,63, N, 6,45, знайдено С, 52,18 Н, 3,69, N 6,41

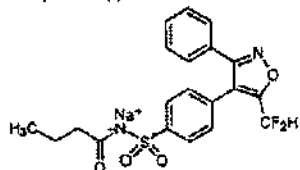
Приклад 56



N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід

Т пл 154,9 - 155,9°C Спектр ^1H ЯМР (ацетон- $d_6/300\text{ МГц}$) 10,7 (широкий с, 1H), 8,1 (д, 2H, $J=8,4$ гц), 7,6 (д, 2H, $J=8,4$ гц), 7,6-7,4 (м, 5H), 7,2 (т, 1H, $J=51,9$ гц), 2,3 (дд, 2H, $J=7,2$ гц), 1,6 (м, 2H), 0,8 (т, 3H, $J=7,2$ гц) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ С, 57,14, Н, 4,32, N, 6,66, знайдено С, 57,18, Н, 4,37, N, 6,65

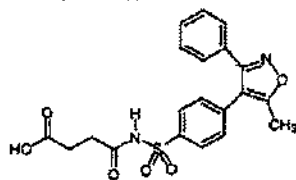
Приклад 57



Натрієва сіль N-[[4-[5-(дифторметил)-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]бутанамід

Т пл 281,7 - 286,3°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6/300\text{ МГц}$) 7,7 (д, 2H, $J=8,1$ гц), 7,6-7,1 (м, 8H), 1,9 (дд, 2H, $J=7,2$ гц), 1,4 (м, 2H), 0,7 (т, 3H, $J=7,5$ гц) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S} + 2,25\% \text{ ШО}$ С, 53,07, Н, 3,96, N, 6,17, знайдено С, 53,08, Н, 4,04, N, 6,19

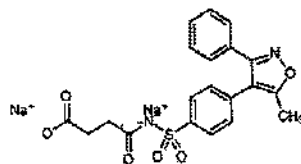
Приклад 58



4-[[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксобутанова кислота

Т пл 158,4 - 165,4°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{ МГц}$) 8,04 (м, 2H, $J=8,7$ гц), 7,45-7,25 (м, 7H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,65-2,53 (м, 2H), 2,51 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z 415 (M^+) FABHRMS m/z (M^+ Н, обчислено 415,0964) Елементний аналіз для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ С, 57,96, Н, 4,38, N, 6,76, знайдено С, 57,71, Н, 4,81, N, 6,67

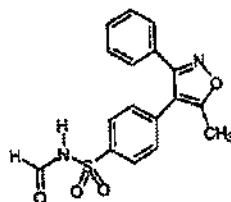
Приклад 59



Динатрієва сіль 4-[[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-4-оксобутанової кислоти

Т пл > 300°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{ МГц}$) 7,68 (д, 2H, $J=8,5$ гц), 7,39-7,20 (м, 7H), 2,34 (с, 2H), 2,33-2,15 (м, 4H) Елементний аналіз для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa}_2$ 0,95 H_2O С, 50,53, Н, 3,79, N, 5,89, знайдено С, 50,52, Н, 3,82, N, 5,89

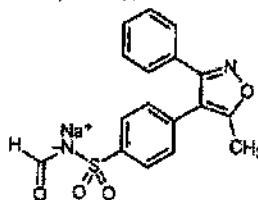
Приклад 60



N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]формамід

Т пл 111 - 122°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{ МГц}$) 8,69 (широкий с, 1H), 7,92 (д, 2H, $J=8,5$ гц), 7,48-7,31 (м, 7H), 2,52 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z 343 (M^+ Н) FABHRMS m/z 343,0753 (M^+ Н, обчислено 343,0753) Елементний аналіз для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ С, 59,64, Н, 4,12, N, 8,18, знайдено С, 59,59, Н, 4,17, N, 8,07

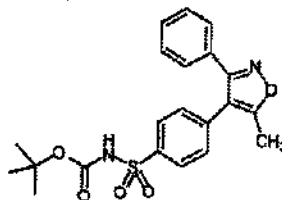
Приклад 61



Натрієва сіль N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]формаміду

Т пл 198 - 204°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{ МГц}$) 8,57 (с, 1H), 7,64 (д, 2H, $J=8,3$ гц), 7,38 - 7,13 (м, 7H), 2,31 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z 365,0565 (M^+ Н, обчислено 365,0565), (M^+ Н, обчислено 365,0572) Елементний аналіз для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ 0,73 EtOH 0,51 H_2O С, 54,46, Н, 4,55, N, 6,88, знайдено С, 54,46, Н, 4,44, N, 6,74

Приклад 62



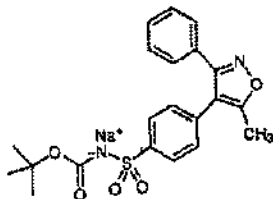
1,1-диметилетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамат

Т пл 168 - 171°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{ МГц}$) 8,01 (д, 2H, $J=8,7$ гц), 7,51 (с, 1H), 7,46-7,30 (м, 7H), 2,50 (с, 3H), 1,40 (с, 9H) Мас-спектр FABLRMS m/z 415 (M^+ Н) FABHRMS m/z 415,1328 Елементний аналіз обчислено для

67

$C_{21}H_{22}N_2O_5S$ С, 60.86, Н, 5.35, N, 6.76, знайдено С, 60.79, Н, 5.40, N, 6.75

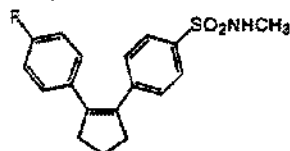
Приклад 63



Натрієва сіль 1,1-диметилетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамату

Т пл 241 - 243°C Спектр 1H ЯМР ($D_2O/300$ МГц) 7.67 (д, 2H, J=8.3 Гц), 7.42-7.17 (м, 7H), 2.35 (с, 3H), 1.11 (с, 9H) Мас-спектр FAB/MS (M^+) m/z 437 FAB/MS m/z 437 1171 (M^+ Н, обчислено 437 1147) Елементний аналіз обчислено для $C_{21}H_{22}N_2O_5SNa \cdot 0.96 H_2O$ С, 55.50, Н, 5.06, N, 6.17, знайдено С, 55.50, Н, 5.06, N, 6.29

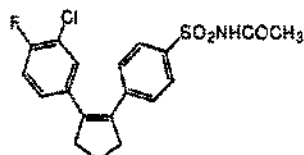
Приклад 64



4-[2-(4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід

Т пл 121 - 122°C Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$) 2.08 (п, J=9 Гц, 2H), 2.67 (с, 3H), 2.91 (т, J=9 Гц, 4.24 (широкий с, 1H), 6.92 (д, J=9 Гц, 2H), 7.07-7.13 (м, 2H), 7.28 (д, J=9 Гц, 2H), 7.7 (д, J=9 Гц, 2H), 7.67 (д, J=9 Гц, 2H) Мас-спектр (FAB) m/z 332 (M^+ Н)⁺ Елементний аналіз обчислено для $C_{18}H_{18}NO_2SF$ С, 65.24, Н, 5.47, N, 4.23, знайдено С, 65.02, Н, 5.69, N, 4.20

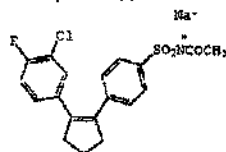
Приклад 65



N-[[4-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

Т пл 127 - 129°C Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$) 2.03-2.14 (м, 5H), 2.84-2.95 (м, 4H), 6.92-7.00 (м, 2H), 7.18 (дд, J=2.8 Гц, 1H), 7.29 (д, J=9 Гц, 2H), 7.88 (д, J=9 Гц, 2H), 8.20 (широкий с, 1H) Мас-спектр (FAB) m/z 394 (M^+ Н)⁺ HRMS обчислено для (M^+ Н) 394.0630 Елементний аналіз обчислено для $C_{19}H_{17}NClFO_3S$ С, 56.68, Н, 4.50, N, 3.48, знайдено С, 56.65, Н, 4.39, N, 3.74

Приклад 66



Натрієва сіль N-[[4-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

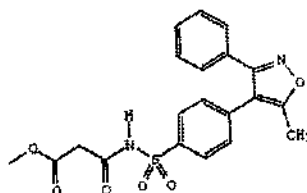
Т пл > 180°C Спектр 1H ЯМР (D_2O) 1.77 (с, 3H), 1.90 (п, J=8 Гц, 2H), 2.67-2.78 (м, 4H), 6.94 (д, J=8 Гц, 2H), 7.13 (с, 1H), 7.17 (д, J=8 Гц, 2H), 7.53

47475

68

(д, J=8 Гц, 2H) Елементний аналіз для ($C_{19}H_{16}NClFO_3SNa \cdot 0.15 NaOH \cdot 0.85 H_2O$) С, 52.21, Н, 4.12, N, 3.20, Na, 6.03, знайдено С, 52.20, Н, 4.02, N, 3.22, Na, 6.02

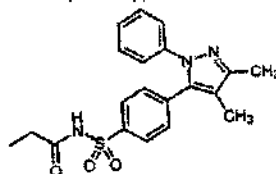
Приклад 67



Метил 3-[[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-3-оксипропаноат

Спектр 1H ЯМР (ацетон- $d_6/300$ МГц) 8.04 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.49 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.40-7.39 (м, 5H), 3.64 (с, 3H), 3.47 (с, 2H), 2.53 (с, 3H) Мас-спектр FAB/MS m/z 415 (M^+ Н)

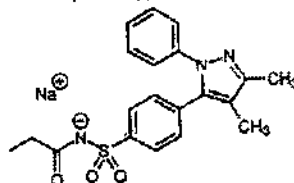
Приклад 68



N-[[4-[3,4-диметил-1-феніл-1H-піразол-5-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід

Т пл 187.4 - 188.7°C Спектр 1H ЯМР (ацетон- $d_6/300$ МГц) 8.0 (д, 2H, J=8.5 Гц), 7.43 (д, 2H, J=8.5 Гц), 7.23 (м, 5H), 2.27 (с, 3H), 2.05 (с, 3H) Елементний аналіз обчислено для $C_{20}H_{21}N_3O_3S$ С, 62.64, Н, 5.52, N, 10.96, знайдено С, 62.83, Н, 5.61, N, 10.90

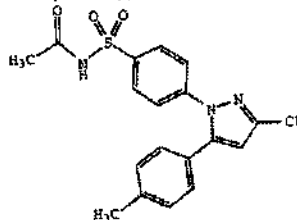
Приклад 69



Натрієва сіль N-[[4-[3,4-диметил-1-феніл-1H-піразол-5-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід

Т пл 264.0 - 267.6°C Спектр ЯМР (DMSO $d_6/300$ МГц) 7.68 (д, 2H, J=8.4 Гц), 7.25 (м, 2H), 7.11 (м, 4H), 2.19 (с, 3H), 1.94 (с, 3H)

Приклад 70

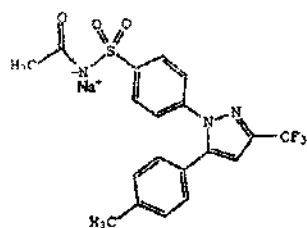


N-[[4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

4-[5-(4-метил)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід (0.60г, 1.57ммоль) кип'ятили в 2мл ацетилхлориду та 2мл оцтової кислоти зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Додавали ще 2мл хлористого ацетилю, і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником ще протягом 5 годин. Отриману суміш охолоджували і концентрували. В результаті перекристалізації із суміші

ефір/гексан одержували цільовий продукт у вигляді білого порошку. Елементний аналіз обчислено для $C_{19}H_{16}N_3O_3CF_3$: С, 53,90, Н, 3,81, N, 9,92, S, 7,57, знайдено С, 54,04, Н, 3,80, N, 9,93, 8,766

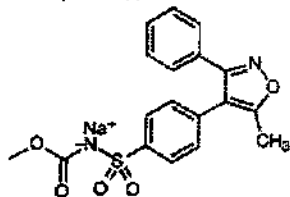
Приклад 71



Натрієва сіль N-[[4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду

До 300мг (0,71ммоль) N-[[4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду (Приклад 70) у 4мл ЕтОН додавали 40мкл 50% NaOH (0,76ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. В результаті концентрування одержували натрієву сіль у вигляді білої твердої речовини.

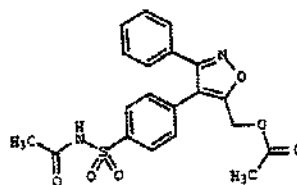
Приклад 72



Натрієва сіль метил N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]карбамату

Розчин 4-[5-метил-3-(феніл)ізоксазол-4-іл]бензолсульфонаміду (1,920г, 6,11ммоль) у 40мл ТГФ обробляли при кімнатній температурі метилхлорформіатом (1,16мл, 1,38г, 14,60ммоль) і потім 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-еном (DBU) (2,80мл, 2,79г, 18,33ммоль). Через 48 годин отриману суміш розподіляли між етилацетатом і розчином $KHSO_4$. Органічну фазу промивали розсоллом, висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі з утворенням прозорого блідо-жовтого масла. Масло очищали на двох колонках для флеш-хроматографії (1-ий елюент гексан/етилацетат у співвідношенні 1:1, 2-ий елюент CH_2Cl_2 з ТГФ), одержуючи сиру сполуку, яка може використовуватися без додаткового очищення. Отриману сиру сполуку розчиняли в 8мл хлороформу й обробляли 2мл насиченого водного розчину $NaHCO_3$. Продукт реакції виділяли у вигляді кристалічної твердої речовини і збирали його фільтрацією, одержуючи чисту сіль у вигляді білих голук (0,607г, 25%) т.пл. 267,4 - 275,0°C. Спектр 1H ЯМР ($D_2O/300MHz$) 7,68 (д, 2H, $J=8,5$ гц), 7,39-7,12 (м, 7H), 3,37 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). Мас-спектр FABLRMS m/z 401 (M^+Li). FABHRMS m/z (M^+H , обчислено 395,0678). Елементний аналіз обчислено для $C_{18}H_{15}N_2O_5SNa$: 3,66 H_2O : С, 46,96, Н, 4,40, N, 6,00

Приклад 73



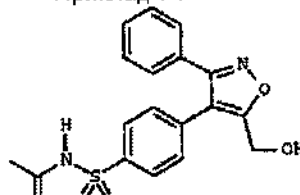
N-[[4-[5-ацетоксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

Суспензію

4-[5-гідроксиметил-3-

(феніл)ізоксазол-4-іл]бензолсульфонаміду (1,51г, 4,56ммоль) у 60мл дихлорметану обробляли оцтовим ангідридом (1,30мл, 1,40г, 13,69ммоль), триетиламіном (1,90мл, 1,40г, 13,70ммоль) і диметиламінопіридином (0,056г, 0,46ммоль). Через п'ять хвилин суміш ставала гомогенною, і перемішування продовжували протягом 40 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1N $KHSO_4$, розсоллом, висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі з утворенням N-[[4-[5-ацетоксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду (1,67г, 88%) т.пл. 137 - 139°C. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3/300MHz$) 8,58 (широкий с, 1H), 8,06 (д, 2H, $J=8,47$), 7,47-7,34 (м, 7H), 5,17 (с, 3H), 2,10 (с, 3H). Мас-спектр FABLRMS m/z 421 (M^+Li). FABHRMS m/z 415,0953 (M^+H , $C_{20}H_{18}N_2O_5S$, обчислено 415,0964)

Приклад 74



N-[[4-[5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетамід

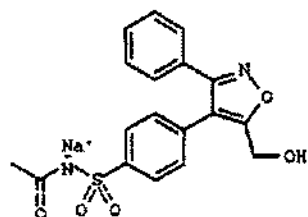
Розчин

N-[[4-[5-ацетоксиметил-3-

фенілізоксазол-4-

іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду (приклад 73) (0,867г, 2,09ммоль) у метанолі обробляли гідроксидом натрію. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розчиняли у воді і повільно подкисляли 1N HCl з утворенням твердої речовини. Отриману тверду речовину розчиняли в етилацетаті, промивали розсоллом, висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі з утворенням N-[[4-[5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл]феніл]сульфоніл]ацетаміду у вигляді жовтої піни (0,513г, 66%), чистота якої підходить для використання без додаткового очищення т.пл. 94 - 103°C. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3/300MHz$) 8,18 (широкий с, 1H), 7,09 (д, 2H, $J=10,08$ гц), 7,47-7,35 (м, 7H), 4,78 (с, 2H), 2,23 (широкий с, 1H), 2,11 (с, 3H). Мас-спектр FABLRMS m/z (M^+H) FABHRMS m/z 373,0876 (M^+H , обчислено 373,0858). Елементний аналіз обчислено для $C_{18}H_{16}N_2O_5S_1$: С, 58,06, Н, 4,33, N, 7,52, знайдено С, 57,73, Н, 4,70, N, 7,07

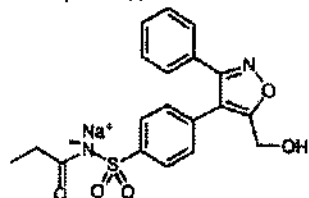
Приклад 75



Натрієва сіль N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду

Розчин N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду (приклад 74) (0 468г, 1 26ммоль) у метанолі обробляли розчином NaOH (0 50мл, 2 50N розчин, 1 26ммоль). Через 5 хвилин розчин концентрували у вакуумі з утворенням натрієвої солі N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетаміду (0 462г, 93%) у вигляді рудувато-коричневої піни. Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{МГц}$) 7 68 (д, 2H, J=8 46 Гц), 7 39-7 23 (м, 7H), 4 60 (с, 2H), 1 79 (с, 3H). Мас-спектр FABLRMS m/z (M^+Na)

Приклад 76



Натрієва сіль N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду

Стадія 1 Одержання N-[[4-(5-пропоксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду
Суспензію 4-[5-гідроксиметил-3-(феніл)ізоксазол-4-іл]бензолсульфонаміду (0 314г, 0 947ммоль) у ТГФ обробляли пропюновим ангідридом (0 36мл, 0 37г, 2 846ммоль), триетиламіном (0 40мл, 0 29г, 2 85ммоль) і диметиламінопіридином (0 025г, 0 205ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом 24 годин. Сиру реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали KHSO_4 , розсол, висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий в результаті продукт очищали методом флеш-хроматографії з використанням як елюент суміші гексан/етил ацетат (1 : 1). В результаті концентрування відповідних фракцій одержували N-[[4-(5-пропоксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду (0 33г, 79%) у вигляді прозорого коричневого масла, чистота якого підходила для використання на наступній стадії.

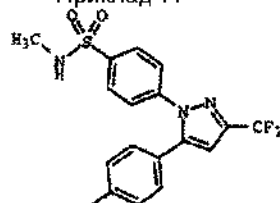
Стадія 2 Одержання N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду
N-[[4-(5-пропоксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід (стадія 1) розчиняли в метанолі і при перемішуванні додавали розчин NaOH (0 89мл 2 5N розчину, 2 24ммоль). Через 12 годин реакційну суміш підкисляли 1N розчином HCl і екстрагували сумішшю дихлорметану та етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з утворенням N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-

т)феніл]сульфоніл]пропанаміду (0 238г, 83%), що має достатню чистоту для використання на наступній стадії.

Стадія 3 Одержання натрієвої солі N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду

N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід (стадія 2) розчиняли у метанолі і обробляли розчином NaOH (1 23мл 0 50N розчину, 0 62ммоль). Отриманий в результаті розчин концентрували у вакуумі. Отримане масло розбавляли водою і концентрували у високому вакуумі з утворенням натрієвої солі N-[[4-(5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду (0 195г, 64%) у вигляді жовтувато-коричневої піни т пл 153 5 - 157 1°C. Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{МГц}$) 7 6 (д, 2H, J=8 46 Гц), 7 39-7 15 (м, 7H), 4 59 (с, 2H), 2 04 (кв, 2H, J=7 86 Гц).

Приклад 77

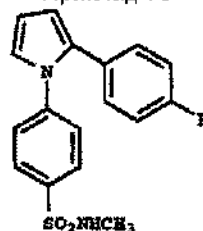


4-[5-(4-фторфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід

До розчину 4-[5-(4-фторфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонаміду (100г, 0 26ммоль) у DMSO (2мл) додавали гідрід натрію (6г, 0 26ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 години. До отриманої суміші додавали йодистий метил (0 025 мл, 0 4ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Отриману суміш розбавляли етилацетатом (15мл) та промивали водою (3 x 10мл). Органічний розчин збилювали, висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок піддавали хроматографічному очищенню (гексан/етил ацетат, 3 : 1) з утворенням монометилсульфонаміду (22г, 21%) у вигляді смоли.

Точна маса обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 399 0664, знайдено 399 0662.

Приклад 78



4-[2-(4-фторфеніл)-1H-пірол-1-іл]-N-метилбензолсульфонамід

Стадія 1 Одержання 5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропанолу 5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропанол синтезували за наступною методикою, описаною в літературі (J Org Chem, 57, 2195, 1992).

Стадія 2 Одержання 5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропанолу DMSO (10,2мл, 0 14ммоль) додавали до розчину хлористого оксалілу (5 5мл, 63 2ммоль) у хлористому метилені (25мл) при -

78°C Після перемішування протягом 15 хвилин додавали впродовж 10 хвилин розчин 5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропанолу (стадія 1) (10г, 57 5ммоль) у хлористому метилени (100мл) Реакційну суміш перемішували протягом 1 години і додавали триетиламін (40мл, 0 2моль) Після перемішування при -70°C протягом 1 години реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин Реакцію зупиняли водою і екстрагували хлористим метиленом Органічні фракції промивали водним розчином бікарбонату натрію і розсолон Після сушіння (Na_2SO_4), фільтрації і концентрування сиру сполуку піддавали хроматографічному очищенню (силікагель, гексан/етил, ацетат, 7/3) з одержанням 5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропанолу (6 1г, 61%) у вигляді безбарвної рідини Елементний аналіз для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ 0 2 H_2O C, 61 48, H, 9 40, знайдено C, 61 46, H, 9 24

Стадія 3 Одержання α -(4-Фторфеніл)-5-диметил-1-3-діоксан-2-пропанолу

Бромистий 4-фторфенілмагній (8 7мл, 2М розчин в ефірі, 17 44 ммоль) додавали до розчину 5-5-диметил-1,3-діоксан-2-пропанолу (2г, 11 67ммоль) (стадія 20 у TGF (50мл) при -70°C Після перемішування при -70°C протягом 2 годин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі Реакцію зупиняли водою і екстрагували етилацетатом Органічні фракції об'єднували і послідовно промивали водою та розсолон Після сушіння (MgSO_4), фільтрації і концентрування сиру сполуку (3 5г) піддавали хроматографічному очищенню з одержанням α -(4-фторфеніл)-5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропанолу (2 73г) у вигляді білої твердої речовини т пл (DSC) 84°C Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FO}_3$ C, 67 14, H, 7 88, знайдено C, 67 18, H, 7 98

Стадія 4 Одержання 3-(5-5-диметил-1,3-діоксан-2-іл)-1-(4-фторфеніл)-пропан-1-ону

До розчину α -(4-фторфеніл)-5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропанолу (стадія 3) (2,6г, 10 7ммоль) у хлористому метилени (100 мл) додавали хлорхромат піридину (3 5г, 16 05ммоль) Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакційну суміш розбавляли ефіром і фільтрували через коротку колонку із силікагелем Колонку елюювали ефіром і фракції, що містять 3-(5,5-диметил-1,3-діоксан-2-іл)-1-(4-фторфеніл)пропан-1-он, об'єднували та концентрували (2 2г, 85%) т пл (DSO) 65°C Елементний аналіз для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FO}_3$ обчислено C, 67 65, H, 7 19, знайдено C, 67 21, H, 7 43

Стадія 5 Одержання N-метил-4-нітробензолсульфонаміду До суспензії хлористого 4-нітробензолсульфонілу (5г, 22 56ммоль) в ефірі (250мл) додавали метипамін (5мл, 40% водний розчин, 56 4ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі Через 16 годин реакційну суміш концентрували з метою вилучення розчинника і залишок ресуспендували у хлористому метилени Після промивання 2N HCl і розсолон органічні фракції висушували (MgSO_4), фільтрували і концентрували з одержанням N-4-нітробензолсульфонаміду (4 8г, 98%) т пл (DSC) 109°C Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ C

38 89, H, 3 73 N, 12 96, знайдено C, 38 83 N, 3 72 N 12 96

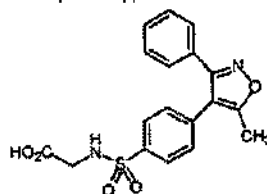
Стадія 6 Одержання 4-[(N-метиламіно)сульфоніл]аніліну

До розчину N-метил-4-нітробензолсульфонаміду (стадія 5) (4 8г, 22 2ммоль) у метанолі (100мл), поміщеному в посудину Парра, додавали нікель Ренея у метанолі Реакційну суміш декілька разів продували азотом та воднем і витримували під тиском водню 5 фунт/дюйм (0 07кг/см²) Після перемішування при 25°C протягом приблизно 20 годин тиск над реакційною сумішшю скидали і суміш продували азотом Реакційну суміш фільтрували і концентрували з метою вилучення розчинника 4-[(N-метиламіно)сульфоніл]анілін, отриманий у вигляді білої твердої речовини (4,1г, 100%), використовували на наступній стадії без додаткового очищення т пл (DSC) 138°C Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 0 25 H_2O C, 44 08, H, 5 55, N, 14 69, знайдено C, 43 83, H, 5 39, N, 14 81

Стадія 7 Одержання 4-[2-(4-фторфеніл-1Н-проп-1-іл)-N-метилбензолсульфонаміду

Суміш 3-(5,5-диметил-1,3-діоксан-2-іл)-1-(4-фторфеніл)-пропан-1-ону (стадія 4) (400мг, 1 5ммоль), 4-[(N-метиламіно)сульфоніл]аніліну (стадія 6) (308мг, 1 65ммоль) і п-толуолсульфофосфори (40мг) у толуолі (80мг) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин Реакційну суміш охолоджували, фільтрували і концентрували Сиру жовтувату тверду речовину (760мг) піддавали хроматографічному очищенню (силікагель, гексан/етил ацетат 7/3) з одержанням 4-[2-(4-фторфеніл)-1Н-проп-1-іл]-N-метилбензолсульфонаміду (198мг, 40%) у вигляді білої твердої речовини т пл (DSC) 174°C Елементний аналіз для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{FO}_2\text{S}$ 0 25 H_2O обчислено, C, 60 97, H, 4 67, N, 8 01

Приклад 79



N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцин

Стадія 1 Одержання етилового ефіру N-ацетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]іліцину

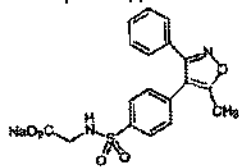
Перемішуваний розчин T-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл] ацетаміду (приклад 39) (0 612г, 1 72ммоль) у дихлорметані обробляли етилбромацетатом (0 20мл, 0 29г, 1 72 ммоль) і Et_3N (0 26мл, 0 19г, 1 89ммоль) Як показали дані ТСХ, через 7 днів реакція усе ще не була завершена Додавали додаткову кількість етил бром ацетату (0 20мл, 0 29г, 1 72ммоль) та Et_3N (0 26мл, 0 19г, 1 89ммоль) і реакційну суміш перемішували ще протягом 6 днів Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали розчином H_2SO_4 , розчином NaHCO_3 і розсолон, висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з утворенням прозорого масла Отримане масло очищали флеш-хроматографією з утворенням

етилового ефіру N-ацетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцину (0 243г, 32%) у вигляді безбарвного масла, чисто-та якого була прийнятною для використання на наступній стадії Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{Mгц}$) 8 03 (д, 2H, J=8 7 гц), 7 47-7 27 (м, 9H), 4 61 (с, 2H), 4 21 (кв, 2H, J=7 1 гц), 2 51 (с, 3H), 2 33 (с, 3H), 1 28 (т, 3H, J=7 1 гц) Мас-спектр FABLRMS m/z 443 (M^+) FABHRMS m/z 442 1201 (M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, обчислено 442 1199)

Стадія 2 Одержання N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцину

До перемішаного розчину етилового ефіру N-ацетил-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцину (стадія 1) (0 24г, 0 54ммоль) у метанолі додавали розчин LiOH , H_2O (0 06г, 1 36ммоль) у воді Реакція закінчилася через 5 днів, і розчинники вилучали у вакуумі Отриману в результаті напівтверду речовину розподіляли між етилацетатом і 1N розчином KHSO_4 Етилацетатну фазу висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з утворенням N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцину (0 139г, 69%) у вигляді білого порошку т пл 242 - 248°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{Mгц}$ за присутності DMSO-d_6) 7 76 (д, 2H, J=8 5 гц), 7 33-7 22 (м, 5H), 7 19 (д, 2H, J=8 5 гц), 6 35 (т, 1H, J=5 4 гц), 3 63 (д, 2H, J=5 4 гц), 2 39 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z 373 (M^+) FABHRMS m/z 372 0786 (M^+ , обчислено 372 0786) Елементний аналіз для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ C, 58 06, H, 4 33, N, 7 52, знайдено C, 58 09, H, 4 44, N, 7 45

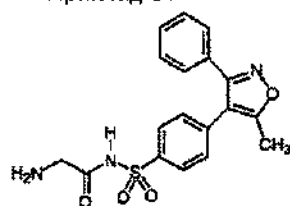
Приклад 80



Натрієва сіль [[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцину

До розчину N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]гліцину (приклад 79) (0 095г, 0 255ммоль) у EtOH додавали 0 5022N розчин NaOH (0 58мл, 0 29ммоль) Цей розчин концентрували у вакуумі з одержанням цільової солі (0 100г, 100%) у вигляді білого порошку т пл 216°C (розп) Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}/300\text{Mгц}$) 7 66 (д, 2H, J=8 1 гц), 7 42-7 15 (м, 7H), 3 36 (с, 2H), 2 32 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z (M^+) FABHRMS m/z 395 0707 (M^+ , обчислено 395 0678) Елементний аналіз для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_5\text{SNa}$ 1 55 H_2O C, 51 19, H, 4 32, N, 6 63, знайдено C, 51 18, H, 4 20, N, 6 56

Приклад 81



2-аміно-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід

Стадія 1 Одержання 1,1-диметилетилN-[2-[[4-

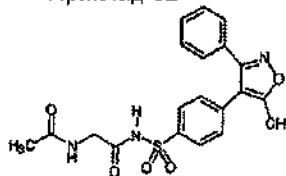
(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]аміно]-2-оксоетил]карбамат

Суміш, що складається з 4-[5-метил-3-(феніл)ізоксазол-4-іл]бензолсульфонамід (15 0г, 47 7ммоль), складного ефіру іміду N-трет-бок-гліцин N-оксимасляної кислоти (13 0г, 47 7ммоль) та 1,8-діазобіцикло[4 3 0]ундец-7-ену (14 5г, 95 4ммоль), перемішували в середовищі тетрагідрофурану протягом 1 години при кімнатній температурі Додавали додаткову кількість складного ефіру іміду N-трет-бок-гліцин N-оксибутиринової кислоти (1 3г, 4 7ммоль) і розчин перемішували ще протягом 2 годин Розчинник вилучали при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат Етилацетат промивали 10 % водним розчином HCl , насиченим водним розчином NaHCO_3 , висушували над безводним Na_2SO_4 фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням цільового амід у вигляді прозорого склоподібної твердої речовини (6 5 г, 75%) т пл 160 2 - 182 0°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{Mгц}$) 8 04 (д, 2H, J=8 4 гц), 7 44-7 33 (м, 5H), 7 28 (д, 2H, J=8 4 гц), 5 24 (широкий с, 1H), 3 85 (м, 2H), 2 50 (с, 3H), 1 43 (с, 9H) Мас-спектр FABLRMS m/z 472 (M^+) Елементний аналіз для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 0 18 H_2O C, 58 19, H, 5 38, N, 8 85, знайдено C, 58 22, H, 5 73, N, 8 92

Стадія 2 Одержання 2-аміно-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід

Амід зі стадії 1 (16 2г, 34 3ммоль) розчиняли у дихлорметані Через отриманий розчин протягом 30 хвилин при кімнатній температурі барботували безводний HCl Отриманий розчин перемішували протягом 1 години і розчинник вилучали при зниженому тиску Отриманий в результаті залишок розчиняли у воді, і у ході розчинення починали утворюватися кристали Такий розчин перемішували протягом 3 годин і кристали збирали вакуумною фільтрацією Отриманий продукт висушували до постійної ваги у вакуумі (25°C при 15 мм рт ст протягом 4 днів) (9 4 г, 73%) т пл 230 7 - 234 7°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-d}_6/300\text{Mгц}$) 7 84 (д, 2H, J=8 4 гц), 7 70-7 60 (широкий с, 3H), 7 45-7 30 (м, 5H), 7 23 (д, 2H, J=8 4 гц), 3 24 (м, 2H), 2 43 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z 372 (M^+) Елементний аналіз для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 0 30 H_2O C, 57 37, H, 4 71, N, 11 15, знайдено C, 57 37, H, 4 70, N, 11 12

Приклад 82

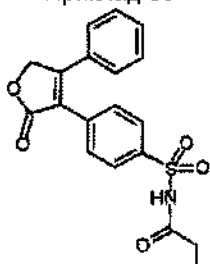


2-(ацетиламіно)-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід

2-аміно-N-[[4-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)феніл]сульфоніл]ацетамід (приклад 81) (4 08г, 10 9ммоль) перемішували в середовищі ацетонітрилу при кімнатній температурі Додавали триетиламін (3 03г, 30 0ммоль) та оцтовий ангідрид (1 23г, 12 1ммоль) і гетерогенний розчин перемішували протягом 2 годин Розчин фільтрували у вакуумі через шар кізельгуру і розчинник вилучали при зниженому тиску Додавали воду і розчин пе-

ремішували протягом 30 хвилин Білі кристали, що утворилися, збирали вакуумною фільтрацією і висушували з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (3 25 г, 78%) т пл 218 2 - 219 3°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$) 8 01 (д, 2H, J=8 2 гц), 7 42-7 36 (м, H), 3 85 (с, 2H), 2 50 (с, 3H), 1 95 (с, 3H) Мас-спектр FABLRMS m/z 414 (M $^+$ H) Елементний аналіз для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ С, 58 10, Н, 4 83, N, 10 16, знайдено С, 58 18, Н, 4 86, N, 10 14

Приклад 83



N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанамід

Стадія 1 Одержання 3 4-дифеніл-2-(5H)-фуранону

Розчин бромистого фенацилу (16 540г, 83 1ммоль) і фенолцтової кислоти (11 612г, 85 3ммоль) в ацетонітрилі обробляли триетиламіном і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години Цей розчин обробляли 1,8-діазабіцикло[5 4 0]ундец-7-еном (DBU) (30мл, 0 34ммоль) і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години Розчин розбавляли 3N HCl і екстрагували етилацетатом Об'єднаний екстракт промивали 3N HCl, розсоллом, висушували над безводним MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням твердої речовини Отриману тверду речовину перекристалізовували із суміші гексани/етил ацетат у співвідношенні 1 1 з одержанням фуранону (11 627 г, 59%) т пл 103 8 - 104 9°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$) 7 45-7 25 (м, 10H), 5 18 (с, 2H) Мас-спектр FABLRMS m/z 237 (M $^+$ H) Елементний аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 0 83% H_2O С, 80 66, Н, 5 29

Стадія 2 Одержання 3-[[4-(4-аміносультоніл)]-4-феніл-2-(5H)-фуранону

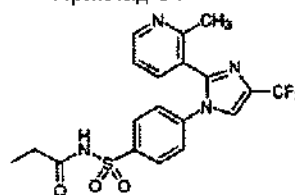
До 20мл перемішуваної хлорсульфонової кислоти, охолодженої до -5°C, порціями протягом 30 хвилин додавали 3,4-дифеніл-2-(5H)-фуранону (стадія 1) (3 160г, 13 4ммоль) Отриманий розчин нагрівали до кімнатної температури і витримували при цій температурі протягом 16 годин Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і гасили крижаною водою Відбувався поділ фаз, і водну фазу екстрагували дихлорметаном Об'єднаний дихлорметановий екстракт висушували над безводним MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі Залишок розбавляли дихлорметаном і додавали до надлишку концентрованого NH_4OH Отриману суміш перемішували протягом 1 години Відбувався поділ фаз, і водну фазу екстрагували дихлорметаном Органічний екстракт висушували над безводним MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з утворенням білої твердої речовини, яка кристалізувалася із водного етанолу з утворенням

3-[[4-(4-аміносультоніл)]-4-феніл-2-(5H)-фуранону (2 110г, 50%), т пл 225 5 - 226 5°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$) 7 79 (д, 2H, J=8 4 гц), 7 41 (д, 2H, J=8 4 гц), 6 38 (широкий с, 2H), 5 09 (с, 2H) Мас-спектр FABLRMS m/z 316 (M $^+$ H) Елементний аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{HO}_4\text{C}$ С, 60 94, Н, 4 16, N, 4 44, знайдено С, 60 86, Н, 4 18, N, 4 40

Стадія 3 Одержання N-[[4-(3-феніл-2,3-дигідро-2-оксофуран-4-іл)феніл]сульфоніл]пропанаміду

Розчин 3-[[4-(4-аміносультоніл)феніл]-4-феніл-3-(5H)-фуранону (стадія 2) (209мг, 0 663ммоль), триетиламіну (134мг, 1 33 ммоль), N,N-диметиламінопіридину (58мг, 0 475ммоль) у ТГФ при кімнатній температурі протягом 45 хвилин обробляли пропіоновим ангдридом (129мг, 0 994ммоль) Отриманий розчин розбавляли 2N HCl і екстрагували етилацетатом Етилацетатний розчин промивали розсоллом, висушували над безводним MgSO_4 , фільтрували і концентрували з утворенням масла, яке перекристалізовували із суміші етилацетат/гексани з одержанням ацилового сульфонаміду у вигляді білої твердої речовини (179мг, 73%) т пл 182 3 - 183 4°C Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$) 8 56 (с, 1H), 8 06 (д, 2H, J=8 7 гц), 7 64 (д, 2H, J=8 7 гц), 7 44-7 22 (м, 5H), 5 23 (с, 2H), 2 30 (кв, 2H, J=7 5 гц), 1 08 (т, 3H, J=7 5 гц) Мас-спектр FABLRMS m/z (M $^+$ H) Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ С, 61 44, Н, 4 61, N, 3 77, знайдено С, 61 28, Н, 4 64, N, 3 71

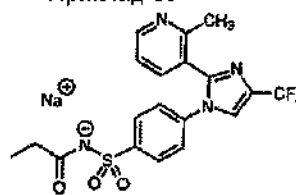
Приклад 84



N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)імідазол-1-іл]феніл]сульфоніл]пропанамід

Суміш, що складається з 4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]бензолсульфонаміду (2 0г, 5 2ммоль), пропіоновангдриду (2 03г, 15 6ммоль) і триетиламіну (0 65г, 6 4ммоль), у 80мл ТГФ перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин Реакційну суміш розбавляли 200мл води і екстрагували етилацетатом Органічний шар промивали водою, розсоллом, висушували над MgSO_4 і фільтрували Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок перекристалізовували з етилацетату та гексану з утворенням 1 95г цільового продукту у вигляді безбарвної твердої речовини т пл (DSC) 217-218°C Елементний аналіз для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ С, 52 05, Н, 3 91, N, 12 98, S, 7 31, знайдено С, 51 87 Н, 3 84, N, 12 67, S, 7 63

Приклад 85



Натрієва сіль N-[[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-

трифторметилімідазол-1 -іл]феніл] сульфо-
ніл]пропанаміду

До суспензії N-[4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-
трифторметилімідазол-1-
іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду (приклад 84) (1 г,
2.5 ммоль) у 20 мл абсолютного етанолу додавали
розчин гідроксиду натрію (0.1 г, 2.5 ммоль) у 10 мл
етанолу. Отриману суміш перемішували при кім-
натній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник
випаровували у вакуумі і залишок висушували у
високому вакуумі з одержанням 1.15 г сполуки у
виді білого порошку (99%) т. пл. (DSC) 298°C
(розп.). Елементний аналіз для $C_{18}H_{17}F_3N_5SNa$ 1.0
 H_2O обчислено: C, 47.70; H, 3.79; N, 11.71; S, 6.70;
знайдено: C, 47.37; H, 4.03; N, 11.32; S, 6.23.

Приклад 87

Готували композицію, що містить наступні
компоненти

Натрієва сіль N-[4-(5-метил-3- фенілпиксозол-4- іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду	40 мг,
Фосфатний буфер, pH 7.5 (10 mM)	2 мл,
Маніт	40 мг

Маніт (40 мг) додавали до розчину фосфатного
буфера (2 мл). Додавали натрієву сіль T-[4-(5-
метил-3-фенілпиксозол-4-
іл]феніл]сульфоніл]пропанаміду і отриманий роз-
чин ліофілізували.

Біологічна оцінка

Тест на набряк ступні пацюків під дією караге-
ніну

Тест на набряк ступні під дією карагену про-
водили з використанням матеріалів, реагентів і ме-
тодик, в основному описаних Winter із співроб.
(Proc Soc Exp Biol, 111, 544 (1962)). Самців па-
цюків Sprague-Dawley для кожної із випробуваних
груп вибирали таким чином, щоб їхня середня вага
тіла мала як можна більш близькі значення. Пацю-
ків годували при вільному доступі до води протя-
гом шістнадцяти годин перед випробуванням. Па-
цюкам вводили перорально дозу (1 мл) сполу-
к, суспендованих в носії, що містить 0.5% метилце-
люлози та 0.25% поверхнево-активного агента,
або тільки носії. Через годину проводили підпо-
шовну ін'єкцію (0.1 мл 1%) розчину караге-
ніну/стерильний 0.9% фізіологічний розчин і об'єм
ін'єксованої ступні вимірювали за допомогою замі-
ного плетизмометра, сполученого з провідником
тиску обладнанням пальцевим індикатором. Через
три години після ін'єкції карагену знов вимірюва-
ли об'єм ступні. Середнє значення набрякання
ступні у групі тварин, які пройшли обробку лікарсь-
ким засобом, порівнювали зі значенням у групі
тварин, оброблених плацебо, і визначали відсоток
інгібування набряку (Otterness та Bliven, Laboratory
Models for testing NSAIDs, у Non-steroidal anti-
inflammatory drugs, (J Lombardino, вид 1985)). %
інгібування показує % зменшення контрольного
об'єму лапи, визначений в такій методиці (дані для
деяких сполук даного винаходу наведені у Таблиці
1).

Тест на індуковану карагенином анальгезію у
пацюків

Випробування на індуковану карагенином ана-
льгезію у пацюків проводили з використанням ма-
теріалів, реагентів і методик, в основному описа-
них Hargreaves із співроб., (Pain, 32, 77 (1988)).
Самців пацюків Sprague-Dawley обробляли таким
самим методом, який описано для випробування
на набряк ступні під дією карагену. Через три
години після ін'єкції карагену пацюків поміщали у
спеціальний плексигласовий контейнер із прозо-
рою підлогою, під якою розміщася лампа висо-
кої інтенсивності, використовуючи її як джерело
теплого випромінювання. Після початкового
періоду тривалістю у двадцять хвилин починали
термічну стимуляцію, яку проводили на ін'єксованій
ступні або на контралатеральній неін'єксованій сту-
пні. Фотоелектричний елемент вимикав лампу та
таймер при перериванні світлового променя при
відсмикуванні лапи. Потім вимірювали проміжок
часу до відсмикування пацюком лапи. Визначали
патентність відсмикування в секундах для контро-
льної та обробленої лікарським засобом групи
тварин і визначали відсоток інгібування гіпераль-
гезивного відсмикування лап. Отримані результати
наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	% інгібування на- бряку лап у пацю- ків @ 30 мг/кг ваги тіла	% інгібування ана- льгезії @ 10 мг/кг ваги тіла
13	58	61.5
14	65	41
25	60	33

In vitro перетворення проліків

Перетворення проліків під дією фракцій печін-
ки S9 визначали наступним способом: суспензію
печінкової фракції S9 (IAM) розморожували і пе-
ремішували до утворення вихрових пійок. Суспен-
зію змішували з 12M сечовиною при співвідношен-
ні 1 : 7, об./об. (до кінцевої концентрації сечовини
10.5M) і знову перемішували до утворення вихро-
вих пійок. Розчин S9 суспензії частково очищали
твердофазовою екстракцією (апарат Vac-Elut ко-
лонки C₁₈ (Varian # 1210-2001)), проводячи екстра-
кцію ацетонітрилом. Фракції змішували за допомо-
гою вихрового змішувача і концентрували досуха в
атмосфері азоту (без підведення тепла). Фракції
ресуспендували у 100мк суміші ацетонітрилу, фос-
фатний буфер (8.3мМ, pH 7.2) (20 : 80).

Сполуки розчиняли у воді (0.2 мл, 10мг/мл) і ін-
кубували при 37°C (pH 7.2, 90 хвилин) з очищени-
ми S9 фракціями (0.2 мл, 3мг/мл). За ходом пере-
творення проліків в активний COH-2 - інгібітор
спостерігали методом PXPB (Beckman sistem Gold,
колонка Novapak C₁₈ (3.9 x 150мм), ацетонітрил
фосфатний буфер (8.3мМ, pH 7.2) (20 : 80 - 40 :
60), УФ детекція при довжині хвилі 240нм). Кількіс-
не визначення перетворення проліків здійснювали
виміром інтегрованої площі піка PXPB. Результати
такого аналізу включені в Таблицю 2.

Таблиця 2

Метаболізм проліків	
Приклад	Попередник (залишок у %)
14	63 4
18	3 3
25	0 8

Даний винахід також включає ряд фармацевтичних композицій, що містять активні сполуки такої комбінаційної терапії разом з одним або більше нетоксичними, фармацевтично-придатними носіями і/або розріджувачами і/або ад'ювантами (які далі позначені як "носії") та, якщо необхідно, інші активні інгредієнти. Активні сполуки даного винаходу можуть уводитися будь-яким підходящим чином, більш прийнятне у вигляді фармацевтичної композиції, адаптованої до певного способу введення, та в дозі, яка є ефективною для передбачуваного лікування. Так, зокрема, активні сполуки і композиції можуть уводитися, наприклад, перорально, інтраваскулярно (IV), внутрішньочеревинно, підшкірно, внутрішньом'язово (IM) або місцево.

Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть випускатися у вигляді твердих та м'яких капсул, таблеток, порошоків для дисперсій, суспензій або рідин. Більш прийнятне фармацевтична композиція виготовляється в одиничній дозованій формі, що містить певну кількість активного інгредієнта. Прикладами таких одиничних дозованих форм можуть служити таблетка або капсула.

Активний інгредієнт може також уводитися шляхом ін'єкції (IV, IM, підшкірно або шляхом впливання) у вигляді композиції, у якій як придатний носій можуть використовуватися, наприклад, фізіологічний розчин, декстроза або вода. Якщо це необхідно, то pH композиції може регулюватися за допомогою придатної кислоти, основи або буфера. У таку композицію можуть бути також включені придатні наповнювальні, диспергувальні, змочувальні або суспендувальні агенти, що включають маніт та ПЕГ 400. Придатна парентеральна композиція може також містити сполуку у вигляді стерильної твердої речовини, включаючи ліофілізований порошок, поміщений в ампули для ін'єкції. Для розчинення сполуки перед ін'єкцією можна додавати водний розчин.

Кількість терапевтично-активної сполуки, яка уводиться, та режим доз для лікування хворобливого стану сполуками і/або композиціями даного винаходу залежить від великого числа чинників, що включають вік, вагу, стать і медичний стан об'єкта лікування, тяжкість запалення чи пов'язаних із ним порушень, спосіб та частоту введення, і таким чином така кількість може змінюватися в широких межах. Пролікарські композиції повинні включати такі ж самі дози активних компонентів, що й активні сполуки. Фармацевтичні композиції можуть містити активні інгредієнти в кількісному інтервалі 0,1 - 1000 мг, більш прийнятне в інтервалі 0,5-250 мг і найбільш прийнятне в інтервалі 1 - 60 мг. Придатна денна доза складає приблизно 0,01 - 100 мг/кг ваги тіла, більш прийнятне 0,05 - 20 мг/кг ваги тіла і

найбільш прийнятно 0,1 - 10 мг/кг ваги тіла. Денна доза може уводитися від одного до чотирьох разів на день.

У випадку захворювань шкіри може виявитися більш прийнятним застосування на ушкоджених ділянках композиції для місцевого введення, що включає сполуки даного винаходу, яке проводять від двох до чотирьох разів на день.

У випадку захворювань очних або інших зовнішніх тканин, наприклад, тканин ротової порожнини або шкірних тканин, такі композиції більш прийнятно застосовують у вигляді місцевого гелю, спрею, мазі чи крему або у вигляді свічки, що містять активні інгредієнти в загальній кількості, наприклад, 0,075 - 30% ваг/ваг, більш прийнятно 0,2 - 20% ваг/ваг і найбільш прийнятно 0,4 - 15% ваг/ваг. При формуванні у вигляді мазі активні інгредієнти можуть використовуватися разом із парафіновою або змішуваною з водою мазевою основою. З іншого боку активні інгредієнти можуть формуватися у вигляді крему з кремовою основою типу масла у воді. Якщо необхідно, водна фаза такої кремової основи може включати, наприклад, щонайменше 30% ваг/ваг таких багатоатомних спиртів, як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин, поліетиленгліколь та їхні суміші. Бажано, щоб рецептури для місцевого застосування включали сполуку, яка посилює абсорбцію або проникнення активного інгредієнта крізь шкіру чи інші ушкоджені ділянки. Прикладами таких підсилювачів крізьшкірного проникнення можуть служити диметилсульфоксид та споріднені аналоги. Сполуки даного винаходу можуть також уводитися за допомогою трансдермального пристрою. Більш прийнятне таке місцево введення здійснюють з використанням пластиру, що включає резервуар і пористу мембрану чи тверду матрицю. У будь-якому випадку активний агент безперервно подається з резервуара або мікрокапсул через мембрану на адгезив, який перебуває в контакт з шкірою чи слизовою оболонкою реципієнта. Якщо активний агент абсорбується крізь шкіру, то реципієнту уводиться регульований і попередньо визначений потік активного агента. У випадку мікрокапсул інкапсулювальний агент може також виконувати функцію мембрани. Трансдермальний пластир може містити сполуку у придатній розчинній системі разом з такою адгезійною системою, як акрилова емульсія, або може використовуватися поліефірний пластир.

Масляна фаза емульсії даного винаходу може складатися відомими методами з відомих інгредієнтів. Хоча така фаза може містити тільки емульгатор, вона може включати суміш із щонайменше одного емульгатора з жиром чи маслом або з їхньою сумішшю. Більш прийнятне використовують гідрофільний емульгатор разом із ліпофільним емульгатором, який виконує функцію стабілізатора. Також більш прийнятно використовувати як масло, так і жир. Такий емульгатор, спільно зі стабілізатором або без нього, становить так званий емульгувальний віск, і такий віск, спільно з маслом та жиром, становить так звану емульгувальну масляну основу, яка утворює масляну диспергувальну фазу кремових композицій. Емульгатори та емульсійні стабілізатори, придатні для використання в

рецептурі даного винаходу, включають серед інших Tween 60, Span 80, цетостеариновий спирт, міристиновий спирт, моностеарат гліцерину, а також лаурилсульфат натрію

Вибір придатних масел та жирів для такої рецептури визначається на основі бажаних косметичних властивостей, оскільки розчинність активної сполуки у більшості масел, що звичайно використовуються у фармацевтичних емульсійних рецептурах, є надзвичайно низькою. Таким чином більш прийнятно, щоб такий крем був не забарвлювальним та змиваним продуктом, маючим придатну консистенцію, яка дозволяє уникнути виткання з пробірок та інших посудин. З цією метою можуть використовуватися такі моно- або діосновні алкілові ефіри з нормальним чи розгалуженим ланцюжком, як дізоадипат, ізоцетилстеарат, подвійний складний ефір пропіленгліколю та кокосових жирних кислот, ізопропілміристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутілстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складних ефірів із розгалуженим ланцюжком. Ці речовини можуть використовуватися як такі або у комбінації, в залежності від необхідних властивостей. З іншого боку можуть використовуватися такі високоплавкі ліпіди, як білий м'який парафін і/або рідкий парафін чи інші мінеральні масла.

Препаративні форми, придатні для місцевого введення в око, також включають очні краплі, в яких активні інгредієнти розчинені або суспендовані в придатному носії, особливо у водному розчиннику активних інгредієнтів. Активні протизапальні інгредієнти переважно присутні в таких рецептурах у концентрації 0,5 - 20%, більш прийнятне 0,5 - 10% і найбільш прийнятне 1 - 5%.

З терапевтичною метою активні сполуки даного винаходу звичайно об'єднують з одним або більше ад'ювантами, придатними для зазначеного способу введення. При застосуванні per os такі сполуки можуть змішуватися з лактозою, сахарозою, крохмальним порошком, складними ефірами целюлози та алканових кислот, алкіловими ефірами целюлози, тальком, стеариновою кислотою, стеаратом магнію, оксидом магнію, натрієвими та калієвими солями фосфорної і сірчаної кислот, желатином, аравійською камеддю, алігінатом натрію, полівінілпіролідом і/або полівініловим спиртом і далі таблетуватися або капсулюватися для зручності введення. Такі капсули або таблетки можуть містити композицію з регульованим виділенням, яка може бути забезпечена дисперсією активної сполуки у гідроксипропілметилцелюлозі. Препаративні форми для парентерального введення можуть перебувати у вигляді водних або неводних, ізотонічних стерильних, ін'єкційних розчинів чи суспензій. Такі розчини і суспензії можуть бути приготовлені зі стерильних порошоків чи гранул, що містять один або більше носіїв чи розріджувачів, згаданих вище у зв'язку з використанням в рецептурах для перорального введення. Такі сполуки можуть бути розчинені у воді, поліетиленгліколі, пропіленгліколі, етанолі, кукурудзяній олії, бавовняній олії, арахісовій олії, кунжутній олії, бензиловому спирті, хлористому натрії і/або в різноманітних буферах. Інші ад'юванти та способи введення добре та широко відомі в галузі фармації.

Хоча даний винахід описаний із посиланням на конкретні технічні вирішення, деталі їх не обмежують обсяг винаходу.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сім'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71