

(19)



(10)

LT 4586 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

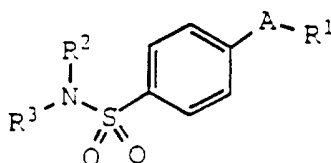
-
- (11) Patent numeris: **4586**
- (21) Paraiškos numeris: **98-142**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1998 10 09**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 07 26**
- (45) Patent paskelbimo data: **1999 12 27**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/05497**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 04 11**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 10 09**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **631514, 1996 04 12, US**
- (51) Int. Cl.⁶: **C07D 261/08**
C07D 233/54
C07D 401/04
A61K 31/42
A61K 31/415
C07D 231/12
C07D 495/04
C07D 263/32
C07C 311/39
C07D 207/32
C07D 307/58//
(C07D 495/04
335:00
231:00)
- (72) Išradėjas:
- John J. Talley, US**
James W. Malecha, US
Stephen Bertenshaw, US
Matthew J. Graneto, US
Jeffrey S. Carter, US
Jinglin Li, US
Srinivasan Nagarajan, US
David L. Brown, US
Donald J., Jr. Rogier, US
Thomas D. Penning, US
Ish K. Khanna, US
Xiangdong Hu, US
Richard M. Weier, US
- (73) Patent savininkas:
- G. D. SEARLE & CO.,**
5200 Old Orchard Road, Skokie, Illinois 60077, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
- Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,**
Rūdinkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

**Pakeisti benzenesulfonamidų dariniai - ciklooksigenazės-2 inhibitorių
provaistai**

(57) Referatas:

Aprašyti ciklooksigenazės-2 inhibitorių provaistai, naudojami gydyti uždegimą ir su uždegimu susietus sutrikimus.



5

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas yra iš priešūždegiminių farmacinių agentų srities ir ypatingai susijęs su junginių provaistais, kurie selektyviai inhibuoja ciklooksigenazę-2.

10

IŠRADIMO PRIELAIIDOS

Nesteroidinių priešūždegiminių vaistų (NSAIDs) vartojimas skausmo ir patinimo, surišto su uždegimu gydymui taip pat iššaukia eilę pašalinių reiškinių, įskaitant pavojingas gyvybei opas. Šiuo metu atrastas indukuojamas fermentas, surištas su uždegimu ("prostaglandino G/H sintazė II" arba "ciklooksigenazė-2 (COX-2)") pateikia gyvibingą slopinimo taikinį, kuris daug efektyviau sumažina uždegimą ir sukelia karščiavimą ir mažiau drastiškus pašalinius reiškinius.

Junginiai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2, yra aprašyti. US patente Nr. 538738 aprašyti oksazolai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę - 2. US patente Nr. 5344991 aprašyti ciklopentenai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2. US patente Nr. 5393790 aprašyti spiro junginiai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2. WO94/15932 aprašyti tiofeno ir furano dariniai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2. WO94/27980 aprašyti oksazolai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2. WO94/13635 aprašyti junginiai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2. WO94/20480 aprašyti junginiai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2. WO95/15316 aprašyti pirazolilo sulfonamidai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2. Tačiau, tam tikromis sąlygomis priešūždegiminių junginių provaistai yra pranašesni, ypač

ten, kur provaistai turi padidintą tirpumą vandenyje arba užlaikytą veiksmo pradžią.

Pakeisti sulfonamidai yra aprašyti. Pirazolil-sulfonilkarbamidai aprašyti kaip turintys galimą hipoglikeminį aktyvumą [H. Faid-Allah and H. Mokhtart, *Ind. J. Chem.*, **27**, 245 (1988)]. JP 1045374 aprašyti vandenyje tirpūs tetrazolio junginiai, naudojami tyrimuose nustatyti redukuojančias medžiagas. D. Mukerjee ir kt. [*Acta. Pharma. Jugosl.*, **31**, 151 (1981)] aprašyti tetrazolio sulfonamidai kaip priešvirusiniai agentai. JP 4277724 aprašyti trifenilo pirazolinai kaip medžiagos netiesinei optikai. JP 5323522 aprašytas heterociklinių junginių panaudojimas nespaltotoje fotografijoje. US patente Nr. 5389635 aprašyti pakeisti imidazolai kaip angiotenzino II antagonistai. US patente Nr. 5387592 aprašyti pakeistų benzimidazolų dariniai kaip angiotenzino II antagonistai. G. Dorofeenko ir kt. [*Khim. Farm. Zh.*, **16**, 920 (1982)] aprašytos piridinio druskos kaip priešvirusinės medžiagos. US patente Nr. 5338749 aprašyti diaril-pakeisti heterocikliniai junginiai kaip antiartritiniai agentai. WO94/26731 aprašyti tiofeno junginiai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2. WO95/00501 aprašyti junginiai, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2, ir konkrečiai, aprašytas 3-(4-(trifluoracetilaminosulfonil)fenil)-2-(4-fluorfenil)tiofenas. T. Ivanov [*Mh. Chem.*, **97**, 1499 (1966)] aprašo diarilindono darinių, kaip galimų indikatorių, gavimo būdą, ir konkrečiai, aprašytas 2-(4-(N-metilaminosulfonil)fenil)-3-fenilindonas.

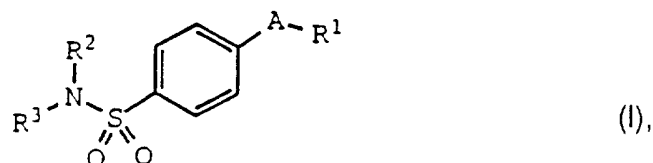
J. Larsen ir H. Bundgaard [*Int. J. Pharmaceutics*, **37**, 87 (1987)] aprašo N-acilsulfonamidų, kaip potencialių provaistų darinių, įvertinimą. J. Larsen ir kt. [*Int. J. Pharmaceutics*, **47**, 103 (1988)] aprašo N-metilsulfonamidų, kaip potencialių provaistų darinių, įvertinimą.

Šiuo metu egzistuoja poreikis junginiams, tinkantiems prieš uždegiminėms įeinjamoms kompozicijoms. Šiame išradime rasti junginiai, rodantys, kad jie naudingi būti provaistais.

IŠRADIMO APRAŠYMAS

Pakeistų sulfonamidų junginių klasė, naudingų kaip provaistų, yra pažymėti I formule:

5



kurioje A yra žiedo pakaitai, parinkti iš dalinai neprisotinto heterociklo, heteroarilo, cikloalkenilo ir arilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš alkilkarbonilo, formilo, halogeno, alkilo, halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, alkosigrupės, aminokarbonilo, alkoksikarbonilo, karboksialkilo, cianoalkilo, hidroksialkilo, halogenalkilsulfoniloksi, alkoksialkiloksialkilo, karboksialkiloksialkilo, cikloalkilalkilo, alkenilo, alkinilo, heterocikliloksi, alkiltio, cikloalkilo, arilo, heterociklilo, cikloalkenilo, arilalkilo, heterocikloalkilo, alkiltioalkilo, arilkarbonilo, arilalkilkarbonilo, arilalkenilo, alkoksialkilo, ariltioalkilo, ariloksialkilo, ariltioalkilo, arilalkoksialkilo, alkoksikarbonilalkilo, aminokarbonilalkilo, alkilaminokarbonilo, N-arilaminokarbonilo, N-alkil-N-arilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilalkilo, alkilamino, N-arilamino, N-arilalkilamino, N-alkil-N-arilalkilamino, N-alkil-N-arilamino, aminoalkilo, alkilaminoalkilo, N-arilaminoalkilo, N-arilalkilaminoalkilo, N-alkil-N-arilalkilaminoalkilo, N-alkil-N-arilaminoalkilo, ariloksi, arilalkoksi, ariltio, arilalkiltio, alkilsulfonilo, alkilsulfonilo, aminosulfonilo, alkilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo ir N-alkil-N-arilaminosulfonilo;

kurioje R¹ yra parinktas iš heterociklilo, cikloalkilo, cikloalkenilo ir arilo, kuriuose R¹ yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš alkilo, halogenalkilo, ciano, karboksilo,

alkoksikarbonilo, hidroksilo, hidroksialkilo, halogenalkoksi, amino, alkilamino, arilamino, nitro, alkoksialkilo, alkilsulfinilo, halogeno, alkoksi ir alkiltio;

kurioje R^2 yra parinktas iš vandenilio ir alkoksikarbonilalkilo; ir

5 kurioje R^3 yra parinktas iš alkilo, karboksialkilo, acilo, alkoksikarbonilo, heteroarilkarbonilo, alkoksikarbonilalkilkarbonilo, alkoksikarbonilkarbonilo, aminorūgšties liekanos, ir alkilkarbonilaminoalkilkarbonilo;

su sąlyga, kad A nėra tetrazolis arba piridinis; ir toliau su sąlyga, kad A nėra indanonas, kai R^3 yra alkilas arba karboksialkilas;

arba farmaciškai priimtinos jų druskos.

10 I formulės junginiai gali būti naudingi, bet neapsiribojant, gydyti subjektų uždegimus ir kitus ciklooksigenazės-2 tarpininkaujamus sutrikimus; tokie kaip analgetikai, gydant skausmą ir galvos skausmus, arba antipiretikai, gydant karščiavimą. Pavyzdžiui, išradimo junginiai galėtų būti naudingi gydant artritus, įskaitant, bet neapsiribojant, reumatinius artritus, spondilioartropatijas, podagrinį

15 artritą, osteoartritą, sisteminės vilkligės eritemą ir paauglystės artritą. Šie išradimo junginiai galėtų būti naudingi gydant astmą, bronchitą, menstruacinį mėšlungį, priešlaikinį gimdymą, tendinitą, bursitą, odą liečiančias būkles, tokias kaip psoriazė, egzema, raudonė ar dermatitas ir pooperacinius uždegimus, įskaitant akių chirurgiją, tokią kaip kataraktos chirurgiją ir refraktūros chirurgiją.

20 Išradimo junginiai taip pat gali būti naudingi gydyti skrandžio-žarnyno būkles, tokias kaip žarnų uždegimines ligas, klubinės žarnos uždegimą, gastritą, jautrių žarnų sindromą ir opinį kolitą. Išradimo junginiai galėtų būti naudingi vėžio, tokio kaip aklosios žarnos vėžio, krūties vėžio, plaučių, prostatos, šlapimo pūslės, kaklo ir odos vėžio profilaktikai ir gydymui. Išradimo junginiai galėtų būti

25 naudingi gydant tokių ligų uždegimus kaip kraujagyslių susirgimai, migreniniai galvos skausmai, mazguoti periartritai, skydliaukė, hipoplazinė anemija, Hodžkino liga, skleroderma, reumatinis uždegimas, I tipo diabetas, nervo ir raumens susikryžavimo liga, įskaitant raumenų silpnumą, smegenų baltosios medžiagos ligos, įskaitant daugybinę sklerozę, sarkoidozę, pūliuojančių inkstų

30 sindromas, Behcet'o sindromas, polimiozitas, gingivitas, nefritas, hipertenzija,

patinimas, atsiradęs po sužeidimo, miokardinė išemija, ir panašiai. Išradimo junginiai taip pat galėtų būti naudingi gydant akių ligas, tokias kaip retinitas, retinopatija, uveitas, akies šviesos baimė, ir aštrus akies raumens sužeidimas. Išradimo junginiai taip pat galėtų būti naudingi gydyti plaučių uždegimus, tokius
5 kaip surištus su virusinėmis infekcijomis ir mukoviscitozė. Išradimo junginiai taip pat gali būti naudingi gydant tam tikrus nervų sistemos sutrikimus, tokius kaip silpnaprotystė, įskaitant Alzheimerio ligą, ir centrinės nervų sistemos pažeidimus, atsiradusius nuo paralyžiaus, išemijos arba traumos. Išradimo junginiai yra naudingi kaip priešuždegiminiai agentai, tokie kaip gydyti artritus,
10 su papildoma nauda, kad jie turi žymiai mažesnį baisyų pašalinį poveikį. Šie junginiai galėtų būti naudingi gydant alerginius rinitus, respiratorinių negalavimų sindromus, endotoksinų šoko sindromą ir aterosklerozę. Junginiai taip pat galėtų būti naudingi gydyti skausmą, bet neapsiribojant pooperaciniu skausmu, dantų skausmą, raumenų skausmą ir vėžio sukeltą skausmą. Junginiai galėtų
15 būti naudingi apsaugoti nuo silpnaprotybės, tokios kaip Alzheimerio liga.

Šalia to, kad šie junginiai tinkami gydyti žmones, jie tinka ir veterinarijoje gydyti gyvūnus, egzotinius gyvūnus ir naminius gyvulius, įskaitant žinduolius, graužikus, ir panašius. Labiausiai tinkami gyvuliai yra arkliai, šunys ir katės.

Šie junginiai taip pat gali būti vartojami kartu terapijoje, dalinai ar pilnai
20 vietoje kitų įprastų priešuždegiminių vaistų kartu su steroidais, NSAIDs, 5-lipoksigenazės inhibitoriais, LTB₄ antagonistais, ir LTA₄ hidrolazės inhibitoriais.

Tarp kitų, tinkami LTB₄ inhibitoriai yra ebselen'as, Bayer Bay-x-1005, Ciba Geigy junginys CGS-25019C, Leo Denmark junginys ETH-615, Lilly junginys LY-293111, Ono junginys ONO-4057, Terumo junginys TMK-688, Lilly junginiai LY-
25 213024, 264086 ir 292728, ONO junginys ONO-LB457, Searle junginys SC-53228, kalcitrolis, Lilly junginiai LY-210073, LY-223982, LY-233469 ir LY-255283, ONO junginys ONO-LB-448, Searle junginiai SC-41930, SC-50605 ir SC-51146, ir SK&F junginys SKF-104493. Tinkamiausi LTB₄ inhibitoriai yra parenkami iš ebselen'o, Bayer-Bay-x-1005, Ciba Geigy junginio CGS-25019C, Leo Denmark

junginio ETH-615, Lilly junginio LY-293111, Ono junginio ONO-4057 ir Terumo junginio TMK-688.

Tarp kitų, tinkami 5-LO inhibitoriai yra masoprocolas, tenidapas, zileutonas, pranlukastas, tepoxalinas, rilopiroxas, flezelastino hidrochloridas, enazedremo fosfatas ir bunaprolastas.

Šie junginiai taip pat gali būti vartojami suderinamojoje terapijoje su opioidais ir kitais analgetikais, tokiais kaip morfinas, meperidinas arba kodeinas.

Terminas "ciklooksigenazės-2 inhibitorius" apima junginius, kurie selektyviai slopina ciklooksigenazę-2 daugiau, negu ciklooksigenazę-1. Pageidautina, kad junginiai turėtų ciklooksigenazei-2 IC_{50} mažesnį, negu apie 0,5 μM , ir taip pat ciklooksigenazės-2 slopinimo su ciklooksigenazės-1 slopinimu selektyvumo santykį mažiausiai 50, ir labiau pageidautina, bent 100. Net labiau pageidautina, kai junginiai turi ciklooksigenazei-1 IC_{50} didesnį, negu 1 μM ir dar labiau pageidautina, kai didesnį negu 20 μM . Toks pageidautinas selektyvumas gali patenkinti galimybę sumažinti įprastą NSAID-indukuotą pašalinių poveikių apimtį.

Frazė "terapiškai efektyvus" reiškia kiekvieno agento kiekį, naudojamą suderinamojoje terapijoje, kuriuo pasiekiamas patobulinimo tikslas kiekvieno paties agento griežtume ir pasikartojime gydymo metu, kol išvengiamos žalingos efekto pusės, tipiškai asocijuotos su alternatyvia terapija.

Frazė "suderinamoji terapija" (arba ko-terapija), naudojama ciklooksigenazės-2 inhibitoriaus agentui ir kitam agentui, reiškia kiekvieno agento paskyrimą nuosekliu režimu, kuris užtikrina suderinamosios terapijos naudingą efektą, be to, reiškia šių agentų paskyrimą kartu vienu būdu, tokiu kaip vienoje kapsulėje, turinčioje šio aktyvaus agento fiksuotą santykį, arba daugybėje atskirų kapsulių kiekvienam agentui.

Terminas "provaistas" reiškia junginius, kurie yra vaistų pirmtakai ir kurie lydėdami paskyrimą subjektui ir būdami vėliau absorbuoti, yra paverčiami į aktyvias rūšis *in vivo* per kelis procesus, tokius kaip metaboliniai procesai. Kiti produktai, atsiradę pavertimo metu, yra lengvai pašalinami iš organizmo. Labiau

pageidaujami tie provaistai, kurie pagamina pavertimo produktus, kurie paprastai priimami kaip saugūs.

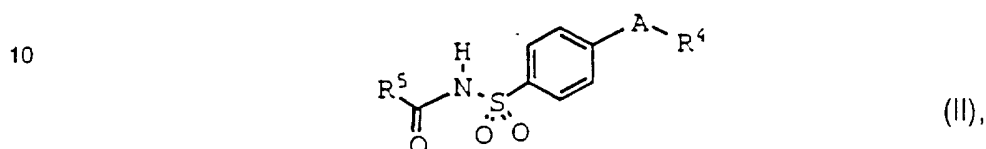
Pageidaujama junginių klasė, kuri slopina ciklooksigenazę-2 susideda iš I formulės junginių, kurioje A yra parinktas iš dalinai neprisotinto heterociklilo, 5- arba 6-nario heteroarilo, žemesniojo cikloalkenilo ir fenilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš formilo, žemesniojo alkilkarbonilo, halogeno, žemesniojo alkilo, žemesniojo halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, žemesniosios alkoksigrupės, aminokarbonilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, žemesniojo karboksialkilo, žemesniojo cianoalkilo, žemesniojo hidroksialkilo, žemesniojo halogenalkilsulfoniloksi, žemesniojo alkoksialkiloksialkilo, žemesniojo karboksialkiloksialkilo, žemesniojo cikloalkilalkilo, žemesniojo alkenilo, žemesniojo alkinilo, heterocikliloksi, žemesniojo alkiltio, žemesniojo cikloalkilo, fenilo, 5-6 nario heterociklilo, žemesniojo cikloalkenilo, žemesniojo fenilalkilo, 5-6 nario heterocikloalkilo, žemesniojo alkiltioalkilo, fenilkarbonilo, žemesniojo fenilalkilkarbonilo, žemesniojo fenilalkenilo, žemesniojo alkoksialkilo, žemesniojo feniltioalkilo, žemesniojo feniloksialkilo, žemesniojo fenilalkiltioalkilo, žemesniojo fenilalkoksialkilo, žemesniojo alkoksikarbonilalkilo, žemesniojo aminokarbonilalkilo, žemesniojo alkilaminokarbonilo, N-fenilaminokarbonilo, žemesniojo N-alkil-N-fenilaminokarbonilo, žemesniojo alkilaminokarbonilalkilo, žemesniojo alkilamino, N-fenilamino, žemesniojo N-fenilalkilamino, žemesniojo N-alkil-N-fenilalkilamino, žemesniojo N-alkil-N-fenilamino, žemesniojo aminoalkilo, žemesniojo alkilaminoalkilo, žemesniojo N-fenilaminoalkilo, žemesniojo N-fenilalkilaminoalkilo, žemesniojo N-alkil-N-fenilaminoalkilo, feniloksi, žemesniojo fenilalkoksi, žemesniojo feniltio, žemesniojo fenilalkiltio, žemesniojo alkilsulfonilo, žemesniojo alkilsulfonilo, aminosulfonilo, žemesniojo alkilaminosulfonilo, N-fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo ir žemesniojo N-alkil-N-fenilaminosulfonilo; kurioje R¹ yra parinktas iš 5-arba 6-nario heterociklilo, žemesniojo cikloalkilo, žemesniojo cikloalkenilo ir fenilo, kur R¹ yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje

padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš žemesniojo alkilo, žemesniojo halogenalkilo, ciano, karboksilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, hidroksilo, žemesniojo hidroksialkilo, žemesniojo halogenalkoksi, amino, žemesniojo alkilamino, fenilamino, nitro, žemesniojo alkoksialkilo, žemesniojo alkilsulfinilo, halogeno, žemesniojo alkoksi ir žemesniojo alkiltio; kurioje R^2 yra parinktas iš vandenilio ir žemesniojo alkoksikarbonilalkilo; ir kurioje R^3 yra parinktas iš žemesniojo alkilo, žemesniojo karboksialkilo, alkanolio, arolio, aminorūgšties liekanos, žemesniojo alkoksikarbonilo, žemesniojo alkoksialkilkarbonilo, (5-6-nario heteroaril)karbonilo, žemesniojo alkoksikarbonilalkilkarbonilo, žemesniojo alkoksikarbonilkarbonilo, ir žemesniojo alkilkarbonilaminoalkilkarbonilo; arba farmaciškai priimtinių jų druskų.

Labiau pageidautina junginių klasė, kuri slopina ciklooksigenazę-2, susideda iš I formulės junginių, kurioje A yra radikalas, parinktas iš tienilo, oksazolilo, furilo, pirolilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofurilo, indenilo, benzotienilo, izoksazolilo, pirazolilo, ciklopentenilo, benzindazolilo, benzopiranzpirazolilo, fenilo, ir piridilo, kurioje A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš formilo, metilkarbonilo, fluoro, chloro, bromo, metilo, trifluormetilo, difluormetilo, okso, ciano, karboksilo, metoksi, aminokarbonilo, metoksikarbonilo, etoksikarbonilo, karboksipropilo, hidroksimetilo, cianometilo, fenilo, fenilmetilo, metoksikarbonilo, fenilkarbonilo, metoksimetilo, feniloksimetilo, aminokarbonilmetilo, karboksimetilo, ir feniloksi; kurioje R^1 yra parinktas iš tienilo, oksazolilo, izoksazolilo, furilo, tiazolilo, piridilo ir fenilo, kuriuose R^1 yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš metilo, trifluormetilo, hidroksilo, hidroksimetilo, trifluormetoksi, nitro, metoksimetilo, fluoro, chloro, bromo, metoksi ir metiltio; kurioje R^2 yra vandenilis, arba etoksikarbonilmetilas; ir kurioje R^3 yra parinktas iš metilo, karboksimetilo, formilo, metilkarbonilo, etilkarbonilo, propilkarbonilo, izopropilkarbonilo, butilkarbonilo, *tert*-butilkarbonilo, pentilkarbonilo, hidroksietilkarbonilo, benzilkarbonilo, fenil(hidroksil)metilkarbonilo,

metoksikarbonilo, *tret*-butoksikarbonilo, metoksietilkarbonilo, fenilkarbonilo, etoksimetilkarbonilo, metoksimetilkarbonilo, karboksietilkarbonilo, karboksimetilkarbonilo, karboksi(1,2-bis(hidroksi)etil))karbonilo, metoksikarbonilmetilkarbonilo, aminometilkarbonilo, metoksikarbonilmetilkarbonilo, aminometilkarbonilo, metoksikarboniletilkarbonilo, metoksikarbonilkarbonilo, *tret*-butoksikarbonilaminometilkarbonilo ir metilkarbonilaminometilkarbonilo; arba farmaciškai priimtinių jų druskų.

Tarp I formulės yra labai įdomių II formulės junginių poklasė:



kurioje A yra žiedo pakaitas, parinktas iš dalinai nesočiojo heterociklilo, 5-arba 6-nario heteroarilo, žemesniojo cikloalkenilo ir fenilo; kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš acilo, halogeno, hidroksilo, žemesniojo alkilo, žemesniojo halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, žemesniojo alkoksi, aminokarbonilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, žemesniojo karboksialkilo, žemesniojo cianoalkilo, žemesniojo hidroksialkilo, žemesniojo alkilkarboniloksialkilo ir fenilo;

kurioje R⁴ yra parinktas iš heterociklilo, cikloalkilo, cikloalkenilo ir fenilo, kuriuose R⁴ yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš žemesniojo alkilo, žemesniojo halogenalkilo, ciano, karboksilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, hidroksilo, žemesniojo hidroksialkilo, žemesniojo halogenalkoksi, amino, žemesniojo alkilamino, fenilamino, nitro, žemesniojo alkoksialkilo, žemesniojo alkilsulfinilo, halogeno, žemesniojo alkoksi ir žemesniojo alkiltio; ir

kurioje R⁵ yra parinktas iš vandenilio, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksi, žemesniojo alkoksialkilo, fenilo, žemesniojo karboksialkilo, žemesniojo

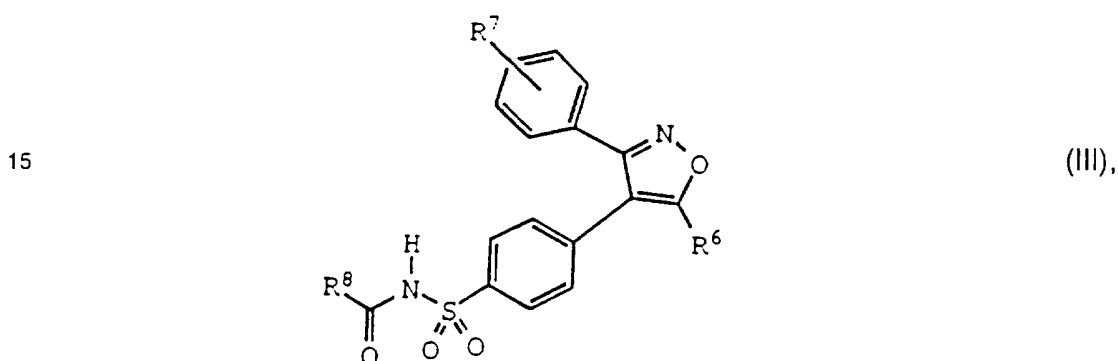
alkoksikarbonilalkilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, žemesniojo aminoalkilo, žemesniojo alkoksikarbonilaminoalkilo ir žemesniojo alkilkarbonilaminoalkilo; arba farmaciškai priimtinos jų druskos.

Pageidaujama junginių klasė, susideda tokių iš II formulės junginių, kurioje A yra žiedo pakaitas, parinktas iš tienilo, oksazolilo, furilo, pirolilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofurilo, indenilo, benzotienilo, izoksazolilo, pirazolilo, ciklopentenilo, ciklopentadienilo, benzindazolilo, benzopiranopirazolilo, fenilo, ir piridilo, kurioje A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš acilo, halogeno, hidroksilo, žemesniojo alkilo, žemesniojo halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, žemesniojo alkoksi, aminokarbonilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, žemesniojo karboksialkilo, žemesniojo cianoalkilo, žemesniojo alkilkarbonilalkoksialkilo, fenilo, ir žemesniojo hidroksialkilo; kuriuose R^4 yra parinktas iš 5-6-nario heteroarilo arba fenilo, kurioje R^4 yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš žemesniojo alkilo, žemesniojo halogenalkilo, ciano, karboksilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, hidroksilo, žemesniojo hidroksialkilo, žemesniojo halogenalkoksi, amino, žemesniojo alkilamino, fenilamino, nitro, žemesniojo alkoksialkilo, žemesniojo alkilsulfino, halogeno, žemesniojo alkoksi, ir žemesniojo alkiltio; ir kurioje R^5 yra parinktas iš vandenilio, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksi, žemesniojo alkoksialkilo, fenilo, žemesniojo alkoksikarbonilalkilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, žemesniojo aminoalkilo, žemesniojo alkoksikarbonilaminoalkilo, ir žemesniojo alkilkarbonilaminoalkilo; arba farmaciškai priimtinos jų druskos.

Ypatingai įdomi junginių klasė susideda iš tokių II formulės junginių, kurioje A yra žiedo pakaitas, parinktas iš tienilo, oksazolilo, furilo, pirolilo, tiazolilo, imidazolilo, izotiazolilo, izoksazolilo, pirazolilo, ciklopentenilo, ciklopentadienilo, benzindazolilo, benzopiranopirazolilo, fenilo ir piridilo; kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš formilo, fluoro, chloro, bromo, metilo, trifluormetilo, okso, ciano, karboksilo, metoksi, aminokarbonilo, metoksikarbonilo, etoksikarbonilo,

karboksimetilo, karboksipropilo, metilkarboniloksimetilo ir hidroksimetilo; kurioje R⁴ yra parinktas iš tienilo, piridilo ir fenilo, kuriuose R⁴ yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš metilo, trifluormetilo, hidroksilo, hidroksimetilo, trifluormetoksi, nitro, metoksimetilo, fluoro, chloro, bromo, metoksi ir metiltio; ir kurioje R⁵ yra parinktas iš vandenilio, metilo, etilo, izopropilo, propilo, *tret*-butilo, butilo, pentilo, metoksi, *tret*-butoksi, metoksietilo, etoksimetilo, metoksimetilo, fenilo, karboksietilo, metoksikarbonilmetilo, metoksikarboniletilo, *tret*-butoksikarboniloaminometilo, metksikarbonilo, aminometilo ir metoksikarbonilaminometilo; arba farmaciškai priimtinių jų druskų.

Tarp I formulės yra labai įdomių III formulės junginių:



20 kurioje R⁶ yra parinktas iš hidroksilo, žemesniojo alkilo, karboksilo, halogeno, žemesniojo karboksialkilo, žemesniojo alkoksikarbonilalkilo, žemesniojo arilalkilo, žemesniojo alkoksialkilo, žemesniojo alkoksialkiloksialkilo, žemesniojo arilalkoksialkilo, žemesniojo halogenalkilo, žemesniojo hidroksialkilo, žemesniojo aril(hidroksilalkilo), žemesniojo halogenalkilsulfoniloksi, žemesniojo alkoksialkiloksialkilo, žemesniojo karboksialkoksialkilo, žemesniojo cikloalkilalkilo ir žemesniojo cikloalkilo;

25

kurioje R⁷ yra vienas arba daugiau radikalų, parinktų iš vandenilio, žemesniojo alkilo, žemesniojo halogenalkilo, ciano, karboksilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, hidroksilo, žemesniojo hidroksialkilo, žemesniojo halogenalkoksi, amino, žemesniojo alkilamino, fenilamino, nitro, žemesniojo

30

alkoksialkilo, žemesniojo alkilsulfinilo, halogeno, žemesniojo alkoksi ir žemesniojo alkiltio; ir

kurioje R^8 žemesniojo yra parinktas iš vandenilio, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksi, žemesniojo alkoksialkilo, fenilo, žemesniojo karboksialkilo, žemesniojo alkoksikarbonilalkilo, žemesniojo alkoksikarbonilo, žemesniojo aminoalkilo, žemesniojo alkoksikarbonilaminoalkilo ir žemesniojo alkilkarbonilaminoalkilo;

arba farmaciškai priimtinių jų druskų.

Pageidaujama junginių klasė susideda iš tokių III formulės junginių, kurioje R^6 yra parinktas iš žemesniojo alkilo, žemesniojo halogenalkilo ir žemesniojo hidroksilalkilo; kurioje R^7 yra vienas arba daugiau radikalų, parinktų iš vandenilio, žemesniojo alkilo, halogeno ir žemesniojo alkoksi; ir kurioje R^8 yra parinktas iš žemesniojo alkilo, fenilo ir žemesniojo aminoalkilo; arba farmaciškai priimtinių jų druskų.

Labiau pageidaujama junginių klasė, susideda iš tokių III formulės junginių, kurioje R^6 yra parinktas iš metilo, difluormetilo ir hidroksimetilo; kurioje R^7 yra vienas arba daugiau radikalų, parinktų iš vandenilio, metilo, fluoro, chloro, bromo, ir metoksi; ir kurioje R^8 yra parinktas iš metilo, etilo, izopropilo, propilo, *tret*-butilo, butilo, pentilo, fenilo ir aminometilo; arba farmaciškai priimtinių jų druskų.

Ypatingai įdomių I-III formulės specifinių junginių šeima susideda iš tokių junginių arba farmaciškai priimtinių jų druskų:

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-6-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-fonil]acetamido;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-6-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-fonil]propanamido;

N-[[4-[2-(2-metiltiazol-4-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-fonil]acetamido;

N-[[4-[2-(2-metiltiazol-4-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-fonil]propanamido;

N-[[4-[2-(4-metiltiazol-2-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]acetamido;

N-[[4-[2-(4-metiltiazol-2-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]propanamido;

5 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]acetamido;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]acetamido;

10 N-[[4-[2-(3-piridinil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamido;

N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]acetamido;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]acetamido;

15 N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]butanamido;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]butanamido;

20 N-[[4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]acetamido;

N-[[4-(3-difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sul-
fonil]propanamido;

N-[[4-(3-difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sul-
fonil]butanamido;

25 N-[[4-(1,5-dimetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido;

2-hidroksi-3-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-3-
oksopropano rūgštis;

2-hidroksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido;

30 α -hidroksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzen-
etanamido;

- N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzenetanamido;
 N-[[4-[3-(3-fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido;
 2-metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido;
 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido;
 5 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzamido;
 2,2-dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido;
 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamido;
 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]pentanamido;
 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]heksanamido;
 10 3-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido;
 2-etoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido;
 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido;
 N-[[4-(5-(4-chlorfenil)-3-trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]propan-
 amido;
 15 N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]butan-
 amido;
 N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acet-
 amido;
 N-[[4-[3-(difluormetil)-6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi[2]benzotiopirano[4,3-
 20 c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido;
 N-[[4-[6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-3-(trifluormetil)[2]benzotiopirano-[4,3-
 c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido;
 N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sul-
 fonil]acetamido;
 25 N-[[4-(2-metil-4-feniloksazol-5-il)fenil]sulfonil]acetamido;
 metil-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]oksoacetato;
 2-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido;
 N-[[4-(5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido;
 N-[[4-(5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamido;

- 4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano rūgštis;
- N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]formamido;
- 1,1-dimetiletil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamato;
- 5 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino;
- 2-amino-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido;
- 2-(acetilamino)-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido;
- metil-4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutanoato;
- 10 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamato;
- N-acetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino etilo esterio;
- 4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano rūgštis;
- 15 N-[[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamido;
- metil-3-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-3-oksopropanoato;
- 4-[5-(3-brom-5-fluor-4-metoksifenil)-2-(trifluormetil)oksazol-4-il]-N-
- 20 metilbenzensulfonamido;
- N-(1,1-dimetiletil)-4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)benzensulfonamido;
- 4-[5-(4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]-N-metilbenzensulfonamido;
- N-metil-4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)benzensulfonamido;
- 25 N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido;
- N-[[4-[5-(acetoksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido;
- 1,1-dimetiletil-N-[2-[[[4-[5-(metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-2-oksoetil]karbamato;
- N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenil)ciklopenten-1-il]fenil]sulfonil]acetamido;
- 30 4-[2-(4-fluorfenil)-1H-pirol-1-il]-N-metilenbenzensulfonamido;

4-[2-(4-fluorfenil)ciklopent-1-il]-N-metilenbenzensulfonamido;
 N-[[4-[3-(4-fluorfenil)-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il]fenil]sulfonil]acetamido;
 N-[[4-(3-fenil-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il]fenil]sulfonil]acetamido;
 N-[[4-[3,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il]fenil]sulfonil]propanamido;
 5 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-trifluormetilimidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
 propanamido;
 N-[[4-[3-(4-fluorfenil)-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il]fenil]sulfonil]propan-
 amido; ir
 N-[[4-(3-fenil-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il]fenil]sulfonil]propanamido.

10

Ypatingai įdomių I-III formulės specifinių junginių šeima susideda iš tokių
 junginių:

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-6-il)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sul-
 fonil]acetamido natrio druskos;
 15 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-6-il)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sul-
 fonil]propanamido natrio druskos;
 N-[[4-[2-(2-metiltiazol-4-il)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sul-
 fonil]acetamido natrio druskos;
 20 N-[[4-[2-(2-metiltiazol-4-il)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sul-
 fonil]propanamido natrio druskos;
 N-[[4-[2-(4-metiltiazol-2-il)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sul-
 fonil]acetamido natrio druskos;
 N-[[4-[2-(4-metiltiazol-2-il)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sul-
 fonil]propanamido natrio druskos;
 25 N-[[4-[2-(3-piridinil)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
 acetamido natrio druskos;
 N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sul-
 fonil]acetamido natrio druskos;
 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]sul-
 30 fonil]acetamido natrio druskos;

LT 4586 B

N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]butanamido natrio druskos;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]butanamido natrio druskos;

5 N-[[4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sul-
fonil]acetamido natrio druskos;

N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-piridazol-1-il]fenil]sul-
fonil]propanamido natrio druskos;

10 N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sul-
fonil]butanamido natrio druskos;

N-[[4-(1,5-dimetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio
druskos;

2-hidroksi-3-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-3-okso-
propanoato natrio druskos;

15 2-hidroksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido
natrio druskos;

α -hidroksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzen-
etanamido natrio druskos;

20 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzenetanamido natrio
druskos;

N-[[4-[3-(3-fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio
druskos;

2-metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido
natrio druskos;

25 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido natrio
druskos;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzamido natrio druskos;

2,2-dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido
natrio druskos;

LT 4586 B

- N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamido natrio druskos;
- N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]pentanamido natrio druskos;
- 5 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]heksanamido natrio druskos;
- 3-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido natrio druskos;
- 2-etoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;
- 10 N-[[4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido kalio druskos;
- N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]propanamido natrio druskos;
- N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
- 15 butanamido natrio druskos;
- N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamido natrio druskos;
- N-[[4-[3-(difluormetil)-6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi[2]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;
- 20 N-[[4-[6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-3-(trifluormetil)-[2]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;
- N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;
- N-[[4-(2-metil-4-feniloksazol-5-il)fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;
- 25 metil-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]oksoacetato natrio druskos;
- 2-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;
- N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamido
- 30 natrio druskos;

N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]butanamido natrio druskos;

4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano rūgšties natrio druskos;

5 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]formamido natrio druskos;
1,1-dimetiletil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamato natrio druskos;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino natrio druskos;

2-amino-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;

2-(acetilamino)-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;

metil-4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-okso-butanoato natrio druskos;

15 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamato natrio druskos;
4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano rūgšties natrio druskos;

N-[[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamido natrio druskos;

20 metil-3-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-3-oksopropanoato natrio druskos;

N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;

N-[[4-[5-(acetoksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;

25 1,1-dimetiletil-N-[2-[[[4-[5-(metil)-3-(fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]-amino]-2-oksoetil]karbamato natrio druskos;

N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenil)ciklopenten-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;

N-[[4-[3-(4-fluorfenil)-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;

N-[[4-(3-fenil-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druskos;

5 N-[[4-[3,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il]fenil]sulfonil]propanamido natrio druskos;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-trifluormetilimidazol-1-il]fenil]sulfonil]-propanamido natrio druskos;

10 N-[[4-[3-(4-fluorfenil)-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il]fenil]sulfonil]-propanamido natrio druskos; ir

N-[[4-(3-fenil-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il]fenil]sulfonil]propanamido natrio druskos.

Terminas "hidrido" reiškia vandenilio atomą (H). Šis vandenilio radikalas
 15 gali būti prijungtas, pavyzdžiui, prie deguonies atomo, kad sudarytų hidroksilo radikalą arba du vandenilio radikalai gali būti prijungti prie anglies atomo, kad sudarytų metileno (-CH₂-) radikalą. Kur naudojamas, arba vienas arba tarp kitų terminų, tokių terminų kaip "halogenalkilas", "alkilsulfonilas", "alkoksialkilas" ir "hidroksialkilas", terminas "alkilas" reiškia linijinį arba šakotą radikalą, turintį nuo
 20 vieno iki maždaug dvidešimties anglies atomų, arba, pageidautina, nuo vieno iki dvylikos anglies atomų. Labiau pageidaujamas alkilo radikalas yra "žemesnysis alkilas", turintis nuo vieno iki maždaug dešimties anglies atomų. Labiausiai pageidaujamas žemesnysis alkilo radikalas, turintis nuo vieno iki maždaug šešių anglies atomų. Tokių radikalų pavyzdžiai apima metilą, etilą, n-propilą,
 25 izopropilą, n-butilą, izo-butilą, antr.-butilą, *tret*-butilą, pentilą, izo-amilą, heksilą ir pan. Terminas "alkenilas" apima linijinius arba šakotus radikalus, turinčius mažiausiai vieną dvigubą anglis-anglis jungtį ir turintį nuo dviejų iki maždaug dvidešimties anglies atomų, arba, pageidautina, nuo dviejų iki dvylikos anglies atomų. Dažniausiai pageidaujamas radikalas yra "žemesnysis alkenilas", turintis
 30 nuo dviejų iki šešių anglies atomų. Alkenilo radikalų pavyzdžiai apima etenilą,

propenilą, alilą, butenilą ir 4-metilbutenilą. Terminas "alkinilas" reiškia linijinį arba šakotą radikalą, turintį bent vieną anglis-anglis trigubą jungtį ir turintį nuo dviejų iki maždaug dvidešimties anglies atomų arba, pageidautina, nuo dviejų iki dvylikos anglies atomų. Dažniausiai pageidaujamas alkinilo radikalas yra

5 "žemesnysis alkinilas", turintis nuo dviejų iki maždaug šešių anglies atomų. Alkinilo radikalų pavyzdžiai apima propargilą, butinilą ir panašius. Terminai "alkenilas" ir "žemesnysis alkenilas" apima radikalus, turinčius "cis" ir "trans" orientaciją arba, alternatyviai, "E" ir "Z" orientaciją. Terminas "cikloalkilas" apima sočiuosius karbociklinius radikalus, turinčius nuo trijų iki maždaug

10 dvylikos anglies atomų. Dažniausiai pageidaujamas cikloalkilo radikalas yra "žemesnysis cikloalkilas", turintis nuo trijų iki maždaug aštuonių anglies atomų. Tokių radikalų pavyzdžiais yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas ir cikloheksilas. Terminas "cikloalkenilas" apima dalinai nesotų karbociklinį radikalą, turintį nuo trijų iki dvylikos anglies atomų. Dažniausiai pageidaujamas

15 cikloalkenilo radikalas yra "žemesnysis cikloalkenilas", turintis nuo keturių iki maždaug aštuonių anglies atomų. Tokių radikalų pavyzdžiais yra ciklobutenilas, ciklopentenilas ir cikloheksenilas. Terminas "halogenas" reiškia halogenus, tokius kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas. Terminas "halogenalkilas" apima radikalus, kuriuose bent vienas arba daugiau anglies alkilo atomų yra

20 pakeisti halogenu, nurodytu aukščiau. Specifiniai yra monohalogenalkilo, dihalogenalkilo ir polihalogenalkilo radikalai. Monohalogenalkilo radikalas, pavyzdžiui, radikale gali turėti arba jodo, bromo, chloro arba fluoro atomą. Dihalogen- arba polihalogenalkilo radikalai gali turėti du arba daugiau tokių pačių halogeno atomų arba kombinaciją skirtingų halogeno radikalų.

25 "Žemesnysis halogenalkilas" reiškia radikalus, turinčius nuo vieno iki šešių anglies atomų. Halogenalkilų radikalų pavyzdžiai apima fluormetilą, difluormetilą, trifluormetilą, chlormetilą, dichlormetilą, trichlormetilą, pentafluoretilą, heptafluorpropilą, difluorchlormetilą, dichlorfluormetilą, difluoretilą, difluorpropilą, dichloretilą ir dichlorpropilą. Terminas "hidroksialkilas"

30 apima linijinį arba šakotą radikalą, turintį nuo vieno iki dešimt anglies atomų, iš

kurių bet kuris gali būti pakeistas vienu arba daugiau hidroksilo radikalų. Dažniausiai pageidaujamas hidroksilo radikalas yra "žemesnysis hidroksialkilas", turintis nuo vieno iki šešių anglies atomų ir vieną arba daugiau hidroksilo radikalą. Tokių radikalų pavyzdžiai apima hidroksimetilą, hidroksietilą, hidroksipropilą, hidroksibutilą ir hidroksietilą. Terminai "alkoksi" ir "alkiloksi" apima linijinius arba šakotus oksiturinčius radikalus, iš kurių kiekvienas turi nuo vieno iki maždaug dešimties anglies atomų. Dažniausiai pageidaujami alkoksi radikalai yra metoksi, etoksi, propoksi, butoksi ir tret-butoksi radikalai. Terminas "alkoksialkilas" apima alkilo radikalus, turinčius vieną arba daugiau alkoksi radikalų, prijungtų prie alkilo radikalo, t. y. sudarant monoalkoksialkilo ir dialkoksialkilo radikalus. "Alkoksi" radikalai gali būti toliau pakeičiami vienu arba daugiau halogeno atomų, tokių kaip fluoras, chloras arba bromas tam, kad sudarytų halogenalkoksi radikalus. Labiau pageidaujamas halogenalkoksi radikalas yra "žemesnysis halogenalkoksi" radikalas, turintis nuo vieno iki šešių anglies atomų ir vieną arba daugiau halogeno radikalų. Tokių radikalų pavyzdžiai apima fluormetoksi, chlormetoksi, trifluormetoksi, trifluoretoksi, fluoretoksi ir fluorpropoksi radikalus. Terminas "arilas", vienas arba derinyje, reiškia karbociklinę aromatinę sistemą, turinčią vieną, du arba tris žiedus, kurioje žiedai gali būti sujungti kartu arba gali būti kondensuoti. Terminas "arilas" apima aromatinčius radikalus, tokius kaip fenilas, naftilas, tetrahidronaftilas, indanas arba difenilas. Arilo liekanos gali būti taip pat pakeistos pakeičiamoje vietoje vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš alkilo, alkoksialkilo, alkilaminoalkilo, karboksialkilo, alkoksikarbonilalkilo, aminokarbonilalkilo, alkoksi, arilalkoksi, hidroksilo, amino, halogeno, nitro, alkilamino, acilo, ciano, karboksi, aminokarbonilo, alkoksikarbonilo ir arilalkoksikarbonilo. Terminas "heterociklinis" apima sočiuosius, dalinai nesočiuosius ir nesočiuosius heteroatomą turinčius žiedą sudarančius radikalus, kur heteroatomai gali būti parinkti iš azoto, sieros ir deguonies. Sočiųjų heterociklinių radikalų pavyzdžiai apima 3-6-nares heteromonociklines grupes, turinčias nuo 1 iki 4 azoto atomų (pvz., pirolidinilo,

imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo ir t. t.); sočiąją 3-6-narę heteromonociklinę grupę, turinčią nuo 1 iki 2 deguonies atomų ir nuo 1 iki 3 azoto atomų (pvz., morfolinilo, ir t. t.); sočiąją 3-6-narę heteromonociklinę grupę, turinčią nuo 1 iki 2 sieros atomų ir nuo 1 iki 3 azoto atomų (pvz.,
5 tiazolidinilo, ir t. t.). Dalinai nesočiųjų heterociklinių radikalų pavyzdžiai apima dihidrotiofeną, dihidropiraną, dihidrofuraną ir dihidrotiazolą. Heterociklinis radikalas gali apimti penkiavalentį azotą, tokį kaip tetrazolio ir piridinio radikaluose. Terminas "heteroarilas" apima nesočiuosius heterociklinius radikalus. Nesočiųjų heteroarilų radikalai apima 3-6-narę heteromonociklinę
10 grupę, turinčią nuo 1 iki 4 azoto atomų, pavyzdžiui, pirolilo, pirolinilo, imidazolinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (pvz., 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, ir t. t.), tetrazolilo (pvz. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, ir t. t.), ir t. t.; nesočiąsias kondensuotas heterociklines grupes, turinčias nuo 1 iki 5 azoto atomų, pavyzdžiui, indolilo,
15 izoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, chinolilo, izochinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolpiridazinilo (pvz., tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, ir t. t.), ir t. t.; nesočiąsias 3-6-nares heteromonociklines grupes, turinčias deguonies atomą, pavyzdžiui, piranilo, furilo, ir t. t.; nesočiąsias 3-6-nares heteromonociklines grupes, turinčias sieros atomą, pavyzdžiui, tienilo, ir t. t.;
20 nesočiąsias 3-6-nares heteromonociklines grupes, turinčias nuo 1 iki 2 deguonies atomus ir nuo 1 iki 3 azoto atomų, pavyzdžiui, oksazolilo, izoksazolilo, oksadiazolilo (pvz., 1,2,4-oksadiazolilo, 1,3,4--oksadiazolilo, 1,2,5-oksadiazolilo, ir t. t.) ir t. t.; nesočiąsias kondensuotas heterociklines grupes, turinčias nuo 1 iki 2 deguonies atomų ir nuo 1 iki 3 azoto atomų (pvz.,
25 benzoksazolilo, benzoksadiazolilo, ir t. t.); nesočiąsias 3-6-nares heteromonociklines grupes, turinčias nuo 1 iki 2 sieros atomų ir nuo 1 iki 3 azoto atomų, pavyzdžiui, tiazolilo, tiadiazolilo (pvz., 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, ir t. t.) ir t. t.; nesočiąsias kondensuotas heterociklines grupes, turinčias nuo 1 iki 2 sieros atomų ir nuo 1 iki 3 azoto
30 atomų (pvz., benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, ir t. t.) ir pan. Terminas

“heteroarilas” taip pat apima radikalus, kur heterocikliniai radikalai yra kondensuoti su arilo radikalais. Tokių kondensuotų biciklinių radikalų pavyzdžiai apima benzofuraną, benzotiofeną ir pan. Minėta “heterociklinė grupė” gali turėti nuo 1 iki 3 pakaitų, tokių kaip alkilo, hidroksilo, halogeno, alkoksi, okso, amino ir alkilamino. Terminas “alkiltio” apima radikalus, turinčius linijinį arba šakotą alkilo radikalą su nuo vieno iki maždaug dešimties anglies atomų, prijungtą prie divalenčio sieros atomo. Labiausiai pageidaujamas alkiltio radikalas yra “žemesnysis alkiltio” radikalas, turintis alkilo radikalą su nuo vieno iki šešių anglies atomų. Tokių žemesniųjų alkiltio radikalų pavydžiai apima metiltio, etiltio, propiltio, butiltio ir heksiltio. Terminas “alkiltioalkilas” apima radikalus, turinčius alkiltio radikalą, prijungtą prie divalenčio sieros atomo su alkilo radikalu nuo vieno iki maždaug dešimties anglies atomų. Labiausiai pageidaujami alkiltioalkilo radikalai yra “žemesnieji alkiltioalkilo” radikalai, turintys alkilo radikalus su nuo vieno iki dešimties anglies atomų. Tokių žemesniųjų alkiltioalkilo radikalų pavyzdžiai apima metiltiometilą. Terminas “alkilsulfinilas” apima radikalus, turinčius linijinius arba šakotus alkilo radikalus su nuo vieno iki dešimties anglies atomų, prijungtų prie divalenčio $-S(=O)-$ radikalo. Labiau pageidaujamas alkilsulfinilo radikalas yra “žemesnysis alkilsulfinilo” radikalas, turintis alkilo radikalą su nuo vieno iki šešių anglies atomų. Tokių žemesniųjų alkilsulfinilų radikalų pavyzdžiai apima metilsulfinilą, etilsulfinilą, butilsulfinilą ir heksilsulfinilą. Terminas “sulfonilas”, ten kur jis vartojamas vienas arba įjungtas į kitus terminus, tokius kaip “alkilsulfonilas”, reiškia divalentį radikalą $-SO_2-$. “Alkilsulfonilo” radikalas apima alkilo radikalus, prijungtus prie sulfonilo radikalo, kai alkilas yra nurodytas aukščiau. Dažniau pageidaujamas alkilsulfonilo radikalas yra “žemesnysis alkilsulfonilo” radikalas, turintis nuo vieno iki šešių anglies atomų. Tokių žemesniųjų alkilsulfonilų radikalų pavyzdžiai apima metilsulfonilą, etilsulfonilą ir propilsulfonilą. “Alkilsulfonilo” radikalas gali būti dar pakeistas vienu arba daugiau halogeno atomų, tokių kaip fluoro, chloro arba bromo, kad sudarytų halogenalkilsulfonilo radikalus. Terminai “sulfamilas”, “aminosulfonilas” ir “sulfonamidilas” reiškia

$\text{NH}_2\text{O}_2\text{S}-$. Terminas "acilas" reiškia radikalą, apimantį organinę liekaną, pašalinus hidroksilą iš organinės rūgšties. Tokių acilo radikalų pavyzdžiai apima alkanoilo ir aroilo radikalus. Tokių alkanoilų radikalų pavyzdžiai apima formilą, acetilą, propionilą, butirilą, izobutirilą, valerilą, izovalerilą, pivaloilą, heksanoilą, ir

5 radikalus, sudarytus iš gintaro, glikolio, gliukono, pieno, obuolių, vynuogių, citrinos, askorbo, gliukurono, maleino, fumaro, piruvo, migdolų, pantoteno, β -hidroksisviesto, galaktaro ir galakturono rūgščių. Terminas "aroilas" apima arilo radikalus su karbonilo radikalu kaip nurodyta žemiau. Aroilo pavyzdžiai apima benzoilą, naftoilą, fenilacetilą ir panašius, ir arilas šiame aroile gali būti dar

10 pakeistas, toks kaip p-hidroksibenzoile, ir salicilile. Terminas "karbonilas", ten kur jis naudojamas vienas arba kituose terminuose, tokiuose kaip "alkoksikarbonilas", reiškia $-(\text{C}=\text{O})-$. Terminai "karboksi" arba "karboksilas" ten kur jie naudojami vieni arba kituose terminuose, tokiuose kaip "karboksialkilas", reiškia $-\text{CO}_2\text{H}$. Terminas "karboksialkilas" apima alkilo radikalus, pakeistus

15 karboksilo radikalu. Dažniau pageidaujamas yra "žemesnysis karboksialkilas", kuris apima žemesnįjį alkilo radikalą, nurodytą aukščiau, ir dar gali būti pakeistas alkilo radikale į halogeną. Tokių žemesniųjų karboksialkilų radikalų pavyzdžiai apima karboksimetilą, karboksietilą ir karboksipropilą. Terminas "alkoksikarbonilas" reiškia radikalą, turintį alkoksi radikalą, nurodytą aukščiau,

20 prijungtą per deguonies atomą prie karbonilo radikalo. Dažniau pageidaujamas yra "žemesnysis alkoksikarbonilo", radikalas, su alkilo dalimi, turinčia nuo vieno iki šešių anglies atomų. Tokių žemesniųjų alkoksikarbonilų (esterių) radikalų pavyzdžiai apima pakeistus arba nepakeistus metoksikarbonilą, etoksikarbonilą, propoksikarbonilą, butoksikarbonilą ir heksiloksikarbonilą. Terminai

25 "alkilkarbonilas", "arilkarbonilas" ir "arilalkilkarbonilas" apima radikalus, turinčius alkilo, hidroksialkilo, arilo, arilalkilo ir aril-hidroksialkilo radikalus, kaip nurodyta čia, prijungtus prie karbonilo radikalo. Tokių radikalų pavyzdžiai apima pakeistus arba nepakeistus metilkarbonilą, etilkarbonilą, propilkarbonilą, butilkarbonilą, pentilkarbonilą, hidroksimetilkarbonilą, hidroksietilkarbonilą,

30 pentilkarbonilą, benzilkarbonilą ir fenil(hidroksimetil)karbonilą. Terminas

"karboksialkilkarbonilas" apima alkilkarbonilo radikalus, pakeistus karboksi-
 radikalais. Dažniau pageidaujamas yra "žemesnysis karboksialkilkarbonilas",
 kuris apima žemesniuosius alkilo radikalus, nurodytus aukščiau, ir kurie gali būti
 dar pakeisti alkilo radikale hidroksilu. Tokių žemesniųjų
 5 karboksialkilkarbonilalkilų radikalų pavyzdžiai apima karboksietilkarbonilą,
 karboksietilkarbonilą, karboksipropilkarbonilą, $\text{HO}_2\text{C}(\text{CHOH})_4\text{C}(\text{O})-$,
 $\text{HO}_2\text{C}(\text{CHOH})_2\text{C}(\text{O})-$, $\text{HO}_2(\text{CH}_2)(\text{CHOH})\text{C}(\text{O})-$ ir $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})\text{C}(\text{O})-$.
 Terminas "karboksialkenilkarbonilas" apima maleino ir fumaro rūgščių darinius.
 Tokių karboksialkenilkarbonilo radikalų pavyzdžiai apima (Z)-
 10 karboksietenilkarbonilą ir (E)-karboksietenilkarbonilą. Terminas "arilalkilas"
 apima aril-pakeistus alkilo radikalus, tokius kaip benzilas, difenilmetilas,
 trifenilmetilas, pentiletilas, ir difeniletilas. Arilas minėtame arilalkile dar gali būti
 pakeistas halogenu, alkilu, alkoksi, halogenalkilu ir halogenalkoksi-radikalais.
 Terminai "benzilas" ir "fenilmetilas" yra tarpusavyje pakeičiami. Terminas
 15 "heterociklilalkilas" apima prisotintus ir dalinai neprisotintus heterociklil-
 pakeistus alkilo radikalus, tokius kaip pirolidinimetilo, ir heteroaril-pakeistus
 alkilo radikalus, tokius kaip piridinilmetilo, chinolilmetilo, tienilmetilo, furilmetilo, ir
 chinolilmetilo-radikalus. Heteroarilas minėtame heteroalkile gali būti dar pakeistas
 halogenu, alkilu, alkoksi, halogenalkilu ir halogenalkoksi-radikalais. Terminas
 20 "ariloksi" apima arilo radikalus, kurie per deguonies atomą prijungti prie kitų
 radikalų. Terminas "ariltio" apima arilo radikalus, prijungtus prie sieros atomo.
 Terminas "arilalkoksi" apima arilalkilo radikalus, prijungtus per deguonies
 atomą prie kitų radikalų. Terminas "heterocikliloksi" apima heterociklinius
 radikalus, prijungtus per deguonies atomą prie kitų radikalų. Terminas
 25 "arilalkoksialkilas" apima arilalkoksi radikalus, prijungtus per deguonies atomą
 prie alkilo radikalo. Terminas "arilalkiltio" apima arilalkilo radikalus, prijungtus
 prie sieros atomo. Terminas "arilalkiltioalkilas" apima arilalkiltio radikalus,
 prijungtus per sieros atomą prie alkilo radikalo. Terminas "aminoalkilas" apima
 alkilo radikalus, pakeistus amino-radikalais. Labiau pageidautini yra
 30 "žemesniojo aminoalkilo" radikalai. Tokių radikalų pavyzdžiai apima

aminometilą, aminoetilą ir panašius. Terminas "alkilamino" reiškia amino-
grupes, kurios pakeistos vienu arba dviem alkilo radikalais. Pageidautini
"žemesniojo alkilamino" radikalai, turintys alkilo dalį su nuo vieno iki šešių
anglies atomų. Tinkami žemesnieji alkilaminai gali būti monopakeisti N-
5 alkilaminai arba dipakeisti N,N-alkilaminai, tokie kaip N-metilaminas, N-
etilaminas, N,N-dimetilaminas, N,N-dietilaminas ir panašūs. Terminas
"arilaminas" reiškia amino-grupes, kurios pakeistos vienu arba dviem arilo
radikalais, toks kaip N-fenilaminas. "Arilamino" radikalai gali būti dar pakeisti
radikalu arilo žiedo dalyje. Terminas "arilalkilaminas" apima amino-grupes,
10 kurios yra pakeistos vienu arba dviem arilalkilo radikalais. Terminai "N-
arilaminoalkilas" ir "N-aril-N-alkil-aminoalkilas" reiškia aminoalkilo grupes, kurios
yra pakeistos vienu arilo radikalu arba atitinkamai, vienu arilo ir vienu alkilo
radikalu. Tokių radikalų pavyzdžiai apima N-fenilaminometilą ir N-fenil-N-
metilaminometilą. Terminas "aminokarbonilas" reiškia formulės $-C(=O)NH_2$
15 amido grupę. Terminas "alkilaminokarbonilas" reiškia aminokarbonilo grupę,
kuri prie azoto atomo pakeista vienu arba dviem alkilo radikalais. Pageidaujami
yra "N-alkilaminokarbonilo" ir "N,N-dialkilaminokarbonilo radikalai". Labiau
pageidaujami yra "žemesnysis N-alkilaminokarbonilo" ir "žemesnysis N,N-
dialkilaminokarbonilo" radikalai su žemesniojo alkilo dalimi, kaip nurodyta
20 aukščiau. Terminas "alkilaminoalkilas" apima radikalus, turinčius vieną arba
daugiau alkilo radikalų, prijungtų prie aminoalkilo radikalo. Terminas
"ariloksialkilas" apima radikalus, turinčius arilo radikalus, prijungtus prie alkilo
radikalo per divalentį deguonies atomą. Terminas "ariltioalkilas" apima
radikalus, turinčius arilo radikalus, prijungtus prie alkilo radikalo per divalentį
25 sieros atomą. "Aminorūgščių liekanos" reiškia bet kokią natūraliai
egzistuojančią alfa-, beta- ir gama-aminokarboksirūgštį, apimant jų D ir L
optinius izomerus bei jų raceminius mišinius, sintetines aminorūgštis ir šių
natūralių ir sintetinių aminorūgščių darinius. Aminorūgščių liekanos yra
prijungtos arba per aminorūgšties amino arba per rūgšties funkcinę grupę.
30 Natūraliai egzistuojančios aminorūgštys, kurios gali būti įjungtos į šį išradimą

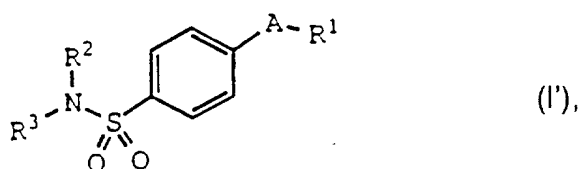
apima, bet nelimituoja, alaniną, argininą, asparaginą, asparto rūgštį, cisteiną, glutamo rūgštį, glutaminą, gliciną, histidiną, izoleuciną, leuciną, liziną, metioniną, ornitiną, fenilalaniną, proliną, seriną, treoniną, cikloheksilalaniną, triptofaną, tiroziną, valiną, β -alaniną, ir γ -aminosviesto rūgštį. Aminorūgščių

5 dariniai, kurie gali būti įtraukti į šią paraišką, apima, bet nelimituoja, aminorūgštis, turinčias apsaugotas ir modifikuotas karboksirūgštis, apimant rūgščių esterius ir amidus, apsaugotus aminus, ir pakeistus fenilo žiedus, įskaitant, bet nelimituojant, alkilą, alkoksi ir halogenpakeistą tiroziną ir fenilalaniną.

10 Šis išradimas apima farmacinės kompozicijas, sudarytas iš terapiškai efektyvaus I formulės junginio kiekio, asocijuoto su bent vienu farmaciškai priimtiniu nešikliu, adjuvantu arba skiedikliu.

Šis išradimas taip pat apima I' formulės junginių panaudojimą gamboje vaistų, skirtų uždegimų arba su uždegimu susietų sutrikimų gydymui asmenų,

15 turinčių arba jautrių tokiems uždegimams arba su uždegimu susietais sutrikimais:



20

kurioje A yra žiedo pakaitai, parinkti iš dalinai neprisotinto heterociklo, heteroarilo, cikloalkenilo ir arilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš alkilkarbonilo,

25 formilo, halogeno, alkilo, halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, alkosigrupės, aminokarbonilo, alkoksikarbonilo, karboksialkilo, cianoalkilo, hidroksialkilo, halogenalkilsulfoniloksi, alkoksialkiloksialkilo, karboksialkiloksialkilo, cikloalkilalkilo, alkenilo, alkinilo, heterocikliloksi, alkiltio, cikloalkilo, arilo, heterociklilo, cikloalkenilo, arilalkilo, heterociklilalkilo,

30 alkiltioalkilo, arilkarbonilo, arilalkilkarbonilo, arilalkenilo, alkoksialkilo,

ariltioalkilo, ariloksialkilo, arilalkiltioalkilo, arilalkoksialkilo, alkoksikarbonilalkilo, aminokarbonilalkilo, alkilaminokarbonilo, N-arilaminokarbonilo, N-alkil-N-arilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilalkilo, alkilamino, N-arilamino, N-arilalkilamino, N-alkil-N-arilalkilamino, N-alkil-N-arilamino, aminoalkilo, 5 alkilaminoalkilo, N-arilaminoalkilo, N-arilalkilaminoalkilo, N-alkil-N-arilalkilaminoalkilo, N-alkil-N-arilaminoalkilo, ariloksi, arilalkoksi, ariltio, arilalkiltio, alkilsulfinilo, alkilsulfonilo, aminosulfonilo, alkilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo ir N-alkil-N-arilaminosulfonilo; kurioje R^1 yra parinktas iš heterociklilo, cikloalkilo, cikloalkenilo ir arilo, kuriuose R^1 yra 10 pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš alkilo, halogenalkilo, ciano, karboksilo, alkoksikarbonilo, hidroksilo, hidroksialkilo, halogenalkoksi, amino, alkilamino, arilamino, nitro, alkoksialkilo, alkilsulfinilo, halogeno, alkoksi ir alkiltio; kurioje R^2 yra parinktas iš vandenilio ir alkosikarbonilalkilo; ir kurioje R^3 yra parinktas iš alkilo, karboksialkilo, acilo, 15 alkoksikarbonilo, heteroarilkarbonilo, alkoksikarbonilalkilkarbonilo, alkoksikarbonilkarbonilo, aminorūgšties liekanos ir alkilkarbonilaminoalkilkarbonilo; arba farmaciškai tinkamas jų druskas.

Šiame išradime taip pateikiamas junginių panaudojimas profilaktiniam gydymui. Pageidaujamas išradimo būdas yra I-III formulių vandenyje tirpių 20 junginių vartojimas injekcijų būdu.

I formulės junginių šeimą taip pat yra įjungiami ir jų stereoizomerai. Šio išradimo junginiai gali turėti vieną arba daugiau asimetrinių anglies atomų ir gali egzistuoti optinių izomerų formoje, o taip pat ir jų raceminių arba neraceminių 25 mišinių formoje. Atitinkamai, kai kurie šio išradimo junginiai gali būti pateikti raceminiuose mišiniuose, kurie taip pat įtraukti į šį išradimą. Optiniai izomerai gali būti gauti iš raceminio mišinio įprastais būdais, pavyzdžiui, sudarant diastereomerines druskas paveikiant optiškai aktyvia baze arba rūgštimi. Tinkamų rūgščių pavyzdžiai yra vynuogių rūgštis, diacetiltartratas, dibenzoilvynuogių rūgštis, ditoluilvynuogių ir kamparsulfonrūgštis. Po to 30 diastereoizomerų mišiniai atskiriami kristalizuojant ir atskiriant optiškai aktyvias

bazes nuo šių druskų. Skirtingi optinių izomerų atskyrimo būdai panaudoja chiralinės chromatografijos kolonėlę, optimaliai parinktą maksimizuoti enantiomerų atskyrimą. Dar kitas tinkamas būdas įvykdyti kovalentinių diastereomerinių molekulių sintezę yra reaguojant aminofunkcionaliams I formulės junginių pirmtakams su optiškai grynomis rūgštimis aktyvuotoje formoje arba optiškai grynais izocianatais. Alternatyviai, diastereomeriniai dariniai gali būti gauti reaguojant karboksilfunkcionalių I formulės junginių pirmtakams su optiškai gryna aminobaze. Susintetinti diastereoizomerai gali būti išskirti įprastais būdais, tokiais kaip chromatografija, distiliacija, kristalizacija arba sublimacija, ir po to hidrolizuojami, kad duotų enantiomeriškai gryną junginį. I formulės optiškai aktyvūs junginiai taip pat gali būti gaunami panaudojant optiškai aktyvias pradines medžiagas. Izomerai gali būti laisvų rūgščių, laisvų bazių, esterių ir druskų formoje.

Taip pat I formulės junginių šeima apima farmaciškai priimtinas jų druskas. Terminas "farmaciškai priimtina druska" apima druskas, dažniausiai naudojamas sudaryti šarminio metalo druskas ir sudaryti laisvų rūgščių ir laisvų bazių jungimosi druskas. Druskų prigimtis nėra svarbi, svarbu, kad jos būtų farmaciškai priimtinos. Tinkamos farmaciškai priimtinos I formulės junginių rūgščių jungimosi druskos gali būti pagaminamos iš neorganinių rūgščių ir iš organinių rūgščių. Tokių neorganinių rūgščių pavyzdžiai yra vandenilio chloridas, vandenilio bromidas, vandenilio jodidas, azoto rūgštis, karbonato rūgštis, sulfato rūgštis ir fosfato rūgštis. Atitinkamos organinės rūgštys gali būti parinktos iš alifatinių, cikloalifatinių, aromatinių, arilalifatinių, heterociklinių, karbociklinių ir sulfonrūgšties organinių rūgščių klasės, pavyzdžiui, skruzdžių, acto, propiono, gintaro, glikolio, gliukono, pieno, obuolių, vyno, citrinos, askorbo, gliukurono, maleino, fumaro, piruvo, asparto, glutamo, benzoinės, antranilo, mezilo, stearino, salicilo, p-hidroksibenzoinės, fenilacto, migdolų, embono (pamojo), metansulfo-, etansulfo-, benzensulfo-, pantoteno, toluensulfo-, 2-hidroksietansulfo-, sulfanilo, cikloheksilaminosulfo-, algeno, β-hidroksipropiono, galaktaro ir galakturono rūgštys. Tinkamos farmaciškai

priimtinos I formulės junginių bazių jungimosi druskos apima metalų druskas ir organines druskas. Labiau pageidaujamos metalų druskos apima , bet nelimituoja, atitinkamų šarminių metalų (Ia grupės) druskas, žemės šarminių metalų (IIa grupės) druskas ir kitus fiziologiškai priimtinus metalus. Tokios

5 druskos gali būti pagamintos iš aliuminio, kalcio, ličio, magnio, kalio, natrio ir cinko. Pageidaujamos organinės druskos gali būti pagamintos iš tretinių aminių ir ketvirtinių amonio druskų, dalinai apimant trometaminą, dietilaminą, N,N'-dibenziletiletilendiaminą, chlorprokainą, choliną, dietanolaminą, etilendiaminą, megluminą (N-metilgliukaminą) ir prokainą. Visos šios druskos gali būti

10 pagamintos įprastais būdais iš atitinkamo I-III formulės junginio reaguojant, pavyzdžiui, atitinkamai rūgščiai arba bazei su I-III formulės junginiu.

15

20

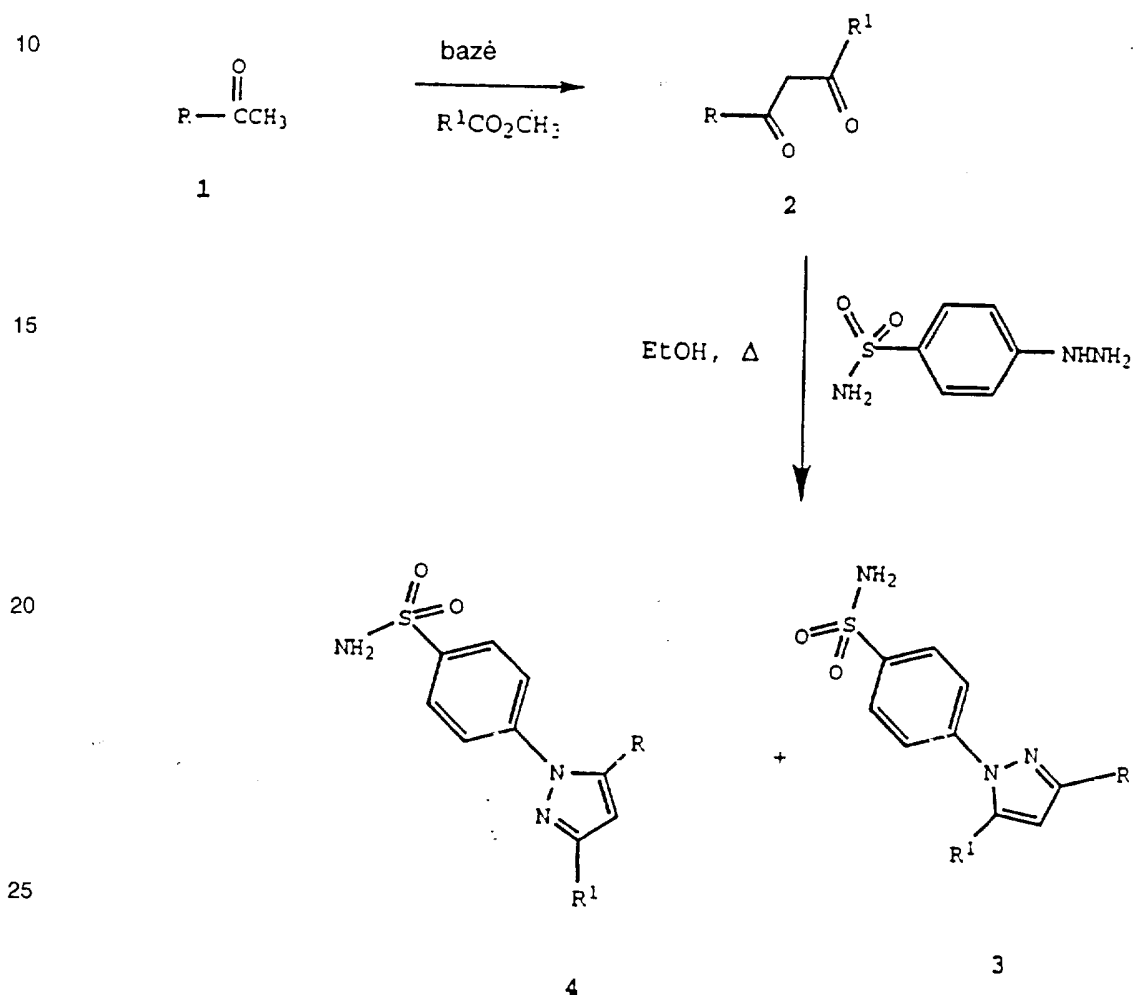
25

30

BENDRA SINTEZĖS METODIKA

Šio išradimo provaistai - ciklooksigenazės-2 inhibitoriai gali būti susintetinti pagal žemiau pateiktas I-XVII schemų metodikas, kur pakaitai R^1 - R^8 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau formulėms I-III, išskyrus atskirai paminėtus atvejus.

I schema

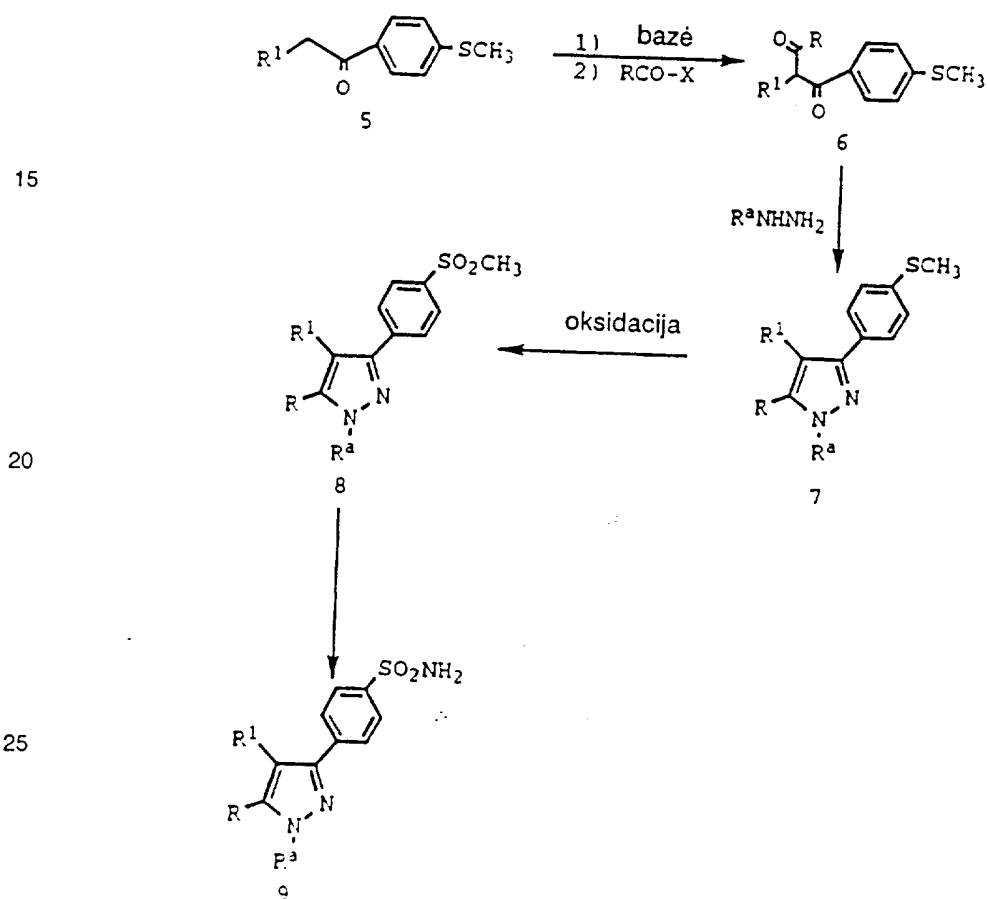


Sintezės I schema vaizduoja junginių - ciklooksigenazės-2 inhibitorių gavimą, aprašytą WO95/15316, kuris čia cituojamas. 1 stadijoje ketonas

veikiamas baze, geriausia, NaOMe arba NaH ir esteriu arba esterio atitikmeniu, kad susidarytų tarpinis diketonas **2** (enolinėje formoje), kuris toliau naudojamas nevalytas. **2** stadijoje diketonas **2** bevandeniame protoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip absoliutus etanolis arba acto rūgštis, virinant su grįžtamu
 5 šaldytuvu veikiamas pakeisto hidrazino hidrochloridu arba laisva baze ir duoda pirazolų **3** ir **4** mišinį. Perkristalinimo arba chromatografavimo rezultatas yra **3**, paprastai kietos medžiagos pavidale. Panašūs pirazolai gali būti gauti pagal metodikas, aprašytas JAV patentuose Nr. 5401765, 5434178, 4146721, 5051518, 5134142 ir 4914121, kurie čia taip pat cituojami.

10

II schema



20

25

II schema demonstruoja ciklooksigenazės-2 inhibitorių pirazolų **8** keturių
 30 stadijų gavimo iš ketonų **5** metodiką, aprašytą JAV patente Nr. 5486534 (kur R^a

yra vandenilis arba alkilas). 1 stadijoje ketonas **5** reaguoja su baze, tokia kaip ličio bis(trimetilsilil)amidas arba ličio diizopropilamidas (LDA) ir susidaro anijonas. 2 stadijoje anijonas reaguoja su acetilinančiu reagentu ir gauna diketoną **6**. 3 stadijoje diketonui **6** reaguojant su hidrazinu arba pakeistu
5 hidrazinu, gaunamas pirazolas **7**. 4 stadijoje pirazolas **7** oksidinamas oksidinančiu agentu, tokiu kaip Oxone® (kalio peroksimonosulfatas), 3-chlorperbenzoinė rūgštis (MCPBA) arba vandenilio peroksidas, ir gaunamas norimų 3-(alkilsulfonil)fenilpirazolo **8** ir 5-(alkilsulfonil)fenilpirazolo izomerų mišinys. Sulfonamidai **9** gali būti gauti pagal Huang metodiką [*Tet. Lett.*, **35**,
10 7201-04 (1994)].

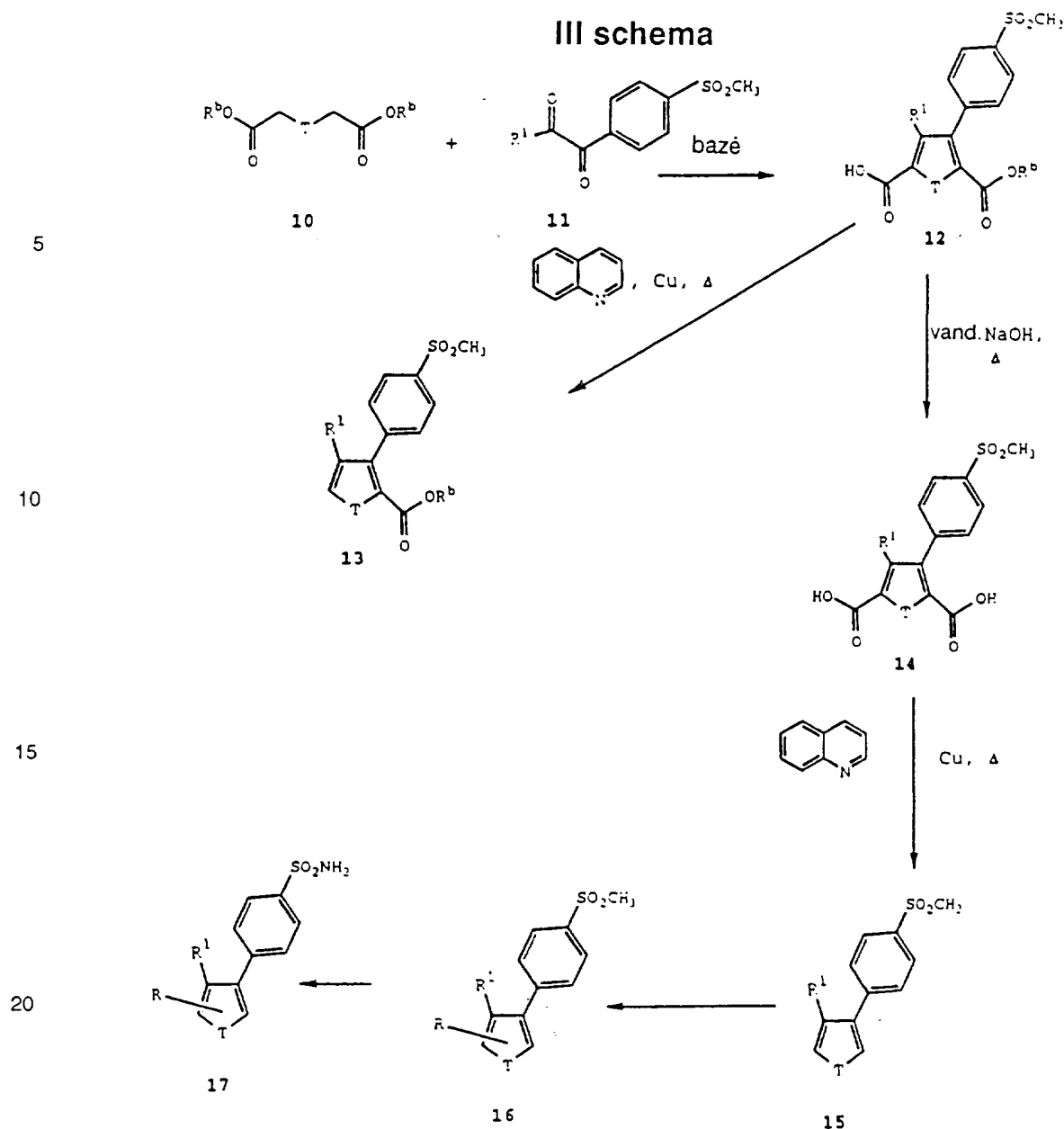
Alternatyviai, diketonas **6** gali susidaryti diketoną **5** veikiant baze, tokia kaip natrio hidridas, tirpiklyje, tokiame kaip dimetilformamidas, ir toliau reaguojant su nitrilu, kad susidarytų aminoketonas. Aminoketoną veikiant rūgštimi susidaro diketonas **6**. Panašūs pirazolai gali būti susintetinti pagal
15 metodikas, aprašytas JAV patente Nr. 3984431, kuris čia cituojamas.

20

25

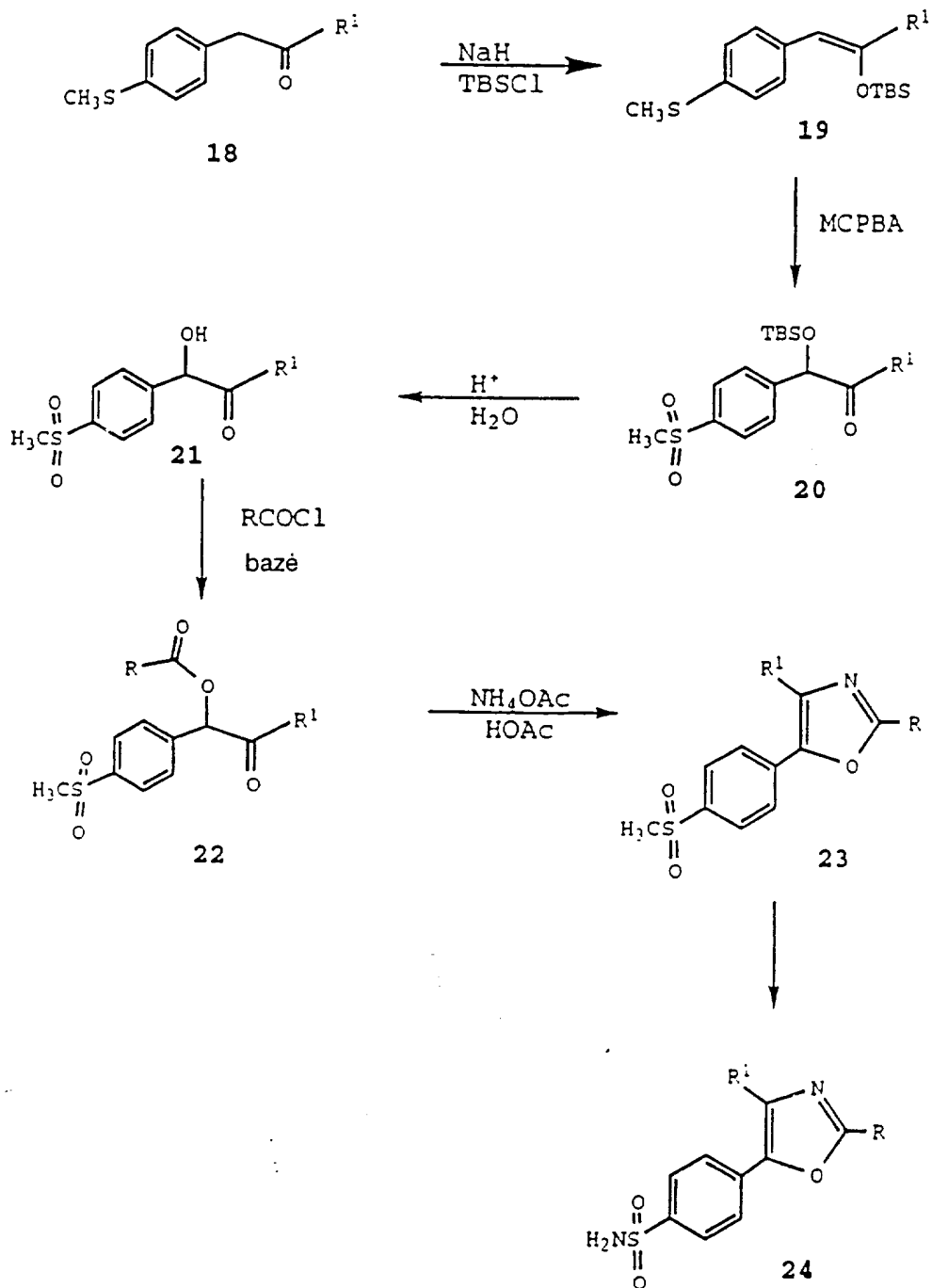
30

III schema



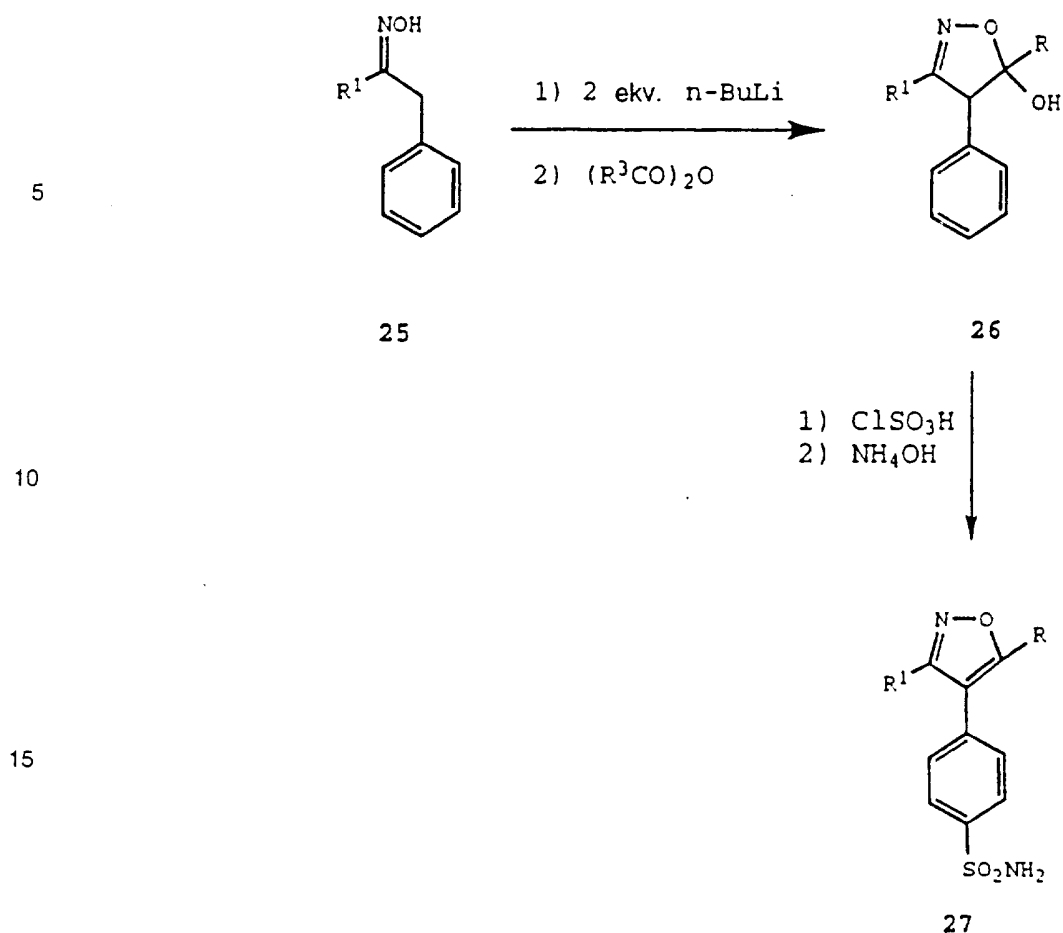
Ciklooksigenazės inhibitoriai diaril/heteroariltiofenai (kuriuose T yra S, o R^b yra alkilas) gali būti pagaminti pagal metodikas, aprašytas JAV patentuose Nr. 4427693, 4302461, 4381311, 4590205 ir 4820827 bei PCT dokumentuose WO 95/00501 ir WO 94/15932, kurie čia cituojami. Panašūs pirolai (kuriuose T yra N), furanonai ir furanai (kuriuose T yra O) gali būti pagaminti pagal metodikas, aprašytas PCT dokumentuose WO 95/00501 ir WO 94/15932.

IV schema



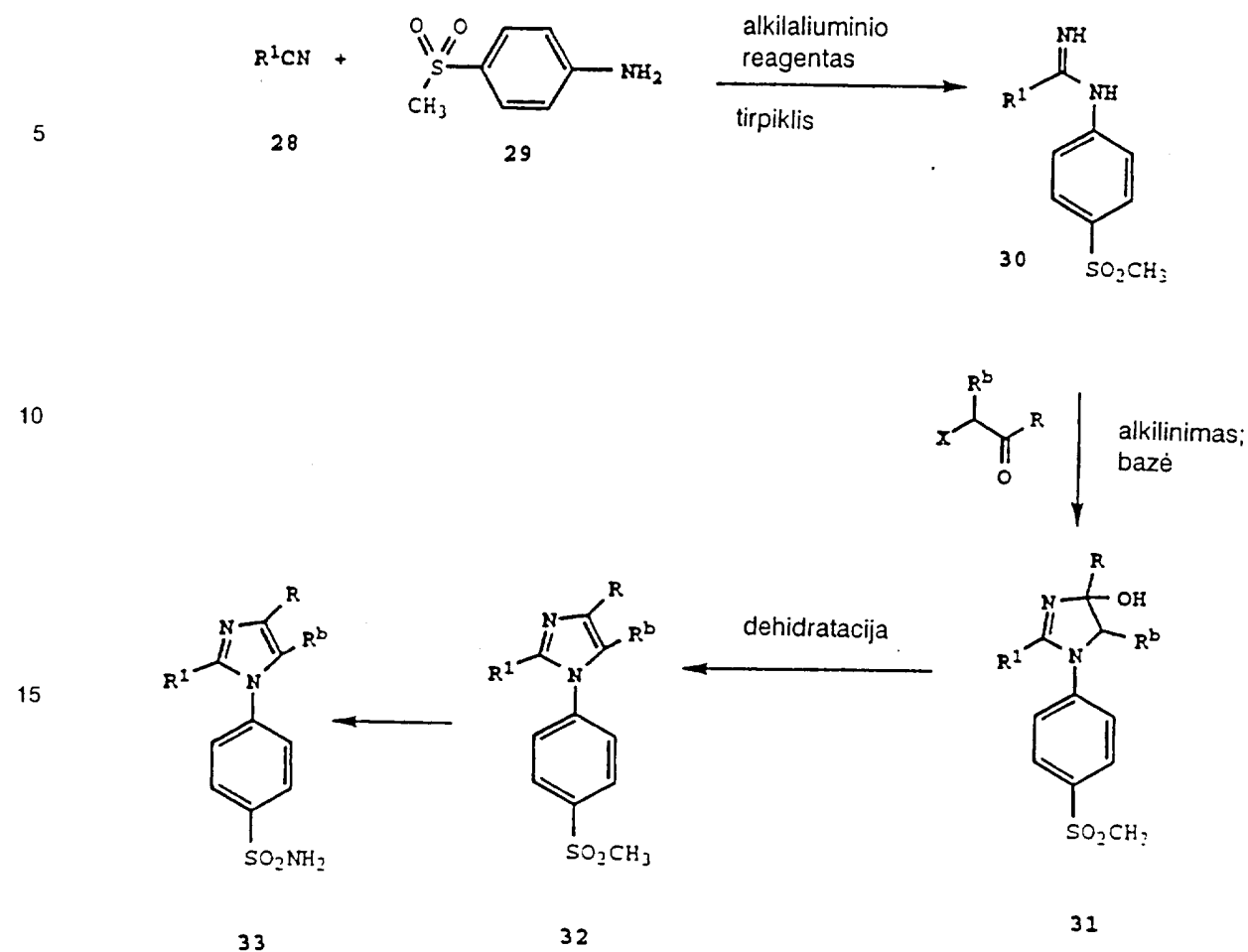
Ciklogenzės inhibitoriai diaril/heteroariloksazolai gali būti pagaminti pagal metodikas, aprašytas JAV patentuose Nr. 5380738, 3743656, 3644499 ir 3647858 bei PCT dokumentuose WO 95/00501 ir WO 94/27980, kurie čia cituojami.

V schema



Ciklooksigenazės-2 inhibitoriai diaril/heteroarilizoksazolai gali būti
 20 pagaminti pagal metodikas, aprašytas PCT paraiškoje Nr. US/01869, PCT
 dokumentuose WO 92/05162 ir WO 92/19604 bei Europos publikacijoje EP
 26928, kurie čia cituojami. Sulfonamidai 27 gali susidaryti dviejų stadijų
 reakcijoje iš hidratuoto izoksazolo 26. Pirmiausia hidratuotas izoksazolas 26
 maždaug 0 °C temperatūroje veikiamas dviem arba trim ekvivalentais
 25 chlorsulfoninės rūgšties ir susidaro atitinkamas sulfonilchloridas. Antroje
 stadijoje taip susidaręs sulfonilchloridas veikiamas koncentruotu amoniaku ir
 gaunamas sulfonamido darinys 27.

VI schema



VI schema vaizduoja ciklooksigenazės inhibitorių imidazolų **33** gavimo trijų stadijų reakciją. 1 stadijoje pakeistų nitrilų ($R^1\text{CN}$) **28** reakcijoje su pirminiais fenilaminais **29**, esant alkilaliuminio reagentams, tokiems kaip trimetilaliuminis, trietilaliuminis, dimetilaliuminio chloridas, dietilaliuminio chloridas, inertiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip toluenas, benzenas ir ksilenas, gaunami amidinai **30**. 2 stadijoje amidino **30** reakcija su 2-halogenketonais (kuriuose X yra Br arba Cl) dalyvaujant bazėms, tokioms kaip natrio bikarbonatas, kalio karbonatas, natrio karbonatas, kalio bikarbonatas arba erdviškai apsunkinti tretiniai aminai, tokie kaip N,N'-diizopropiletilaminas, duoda 4,5-dihidroimidazolus **31** (kuriuose R^b yra

alkilas). Keletas šiai reakcijai tinkamų tirpiklių yra izopropanolis, acetonas ir dimetilformamidas. Reakcija gali būti vykdoma nuo apie 20 °C iki apie 90 °C temperatūroje. 3 stadijoje 4,5-dihidroimidazolai **31** gali būti dehidratuoti, dalyvaujant rūgštiniam katalizatoriui, tokiam kaip 4-toluensulfonrūgštis arba mineralinės rūgštys, susidarant šio išradimo 1,2-dipakeistiems imidazolams **32**. Tinkami šiai dehidratacijos stadijai tirpikliai yra, pavyzdžiui, toluenas, ksilenas ir benzenas. Tirpiklio ir katalizatoriaus vaidmenyje šioje dehidratacijos stadijoje gali būti vartojama trifluoracto rūgštis. Sulfonamidai **33** gali būti pagaminti pagal Huang metodiką [*Tet. Lett.*, **35**, 7201-04 (1994)].

10 Kai kuriais atvejais (kai R = metilas arba fenilas) tarpinį junginį **31** gali būti sunku išskirti. Aukščiau aprašytose sąlygose reakcija vykdoma tiesiogiai gaunant norimus imidazolus.

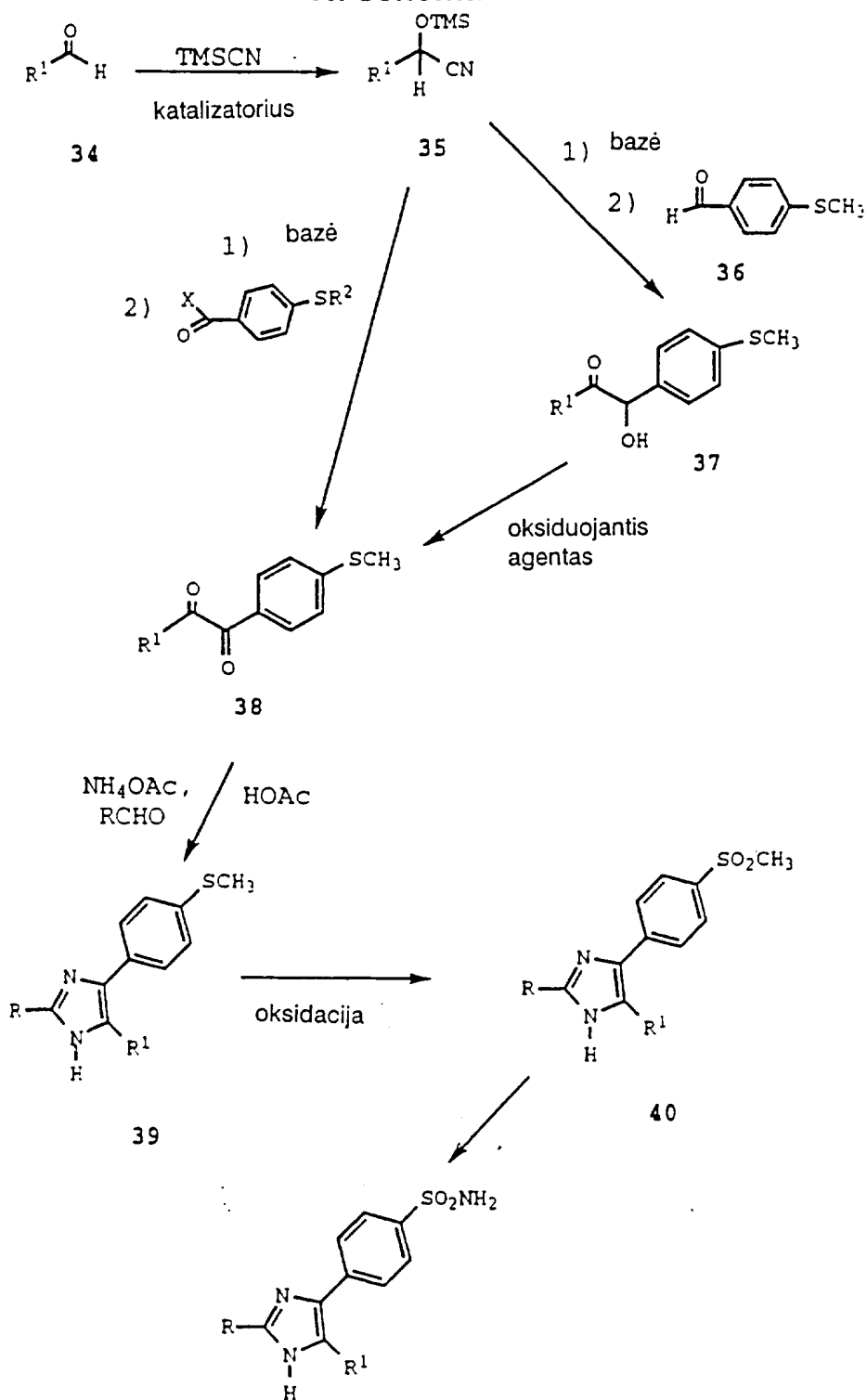
Panašiai gali būti gauti imdazolai, turintys sulfonilfenilo grupę 2 padėtyje ir R¹ prijungtą prie azoto atomo 1 padėtyje. Diaril/heteroarilimidazolai gali būti
15 gauti pagal metodikas, aprašytas JAV patente Nr. 4822805 ir PCT dokumentuose WO 93/14082 ir WO 96/03388, kurie čia cituojami.

20

25

30

VII schema



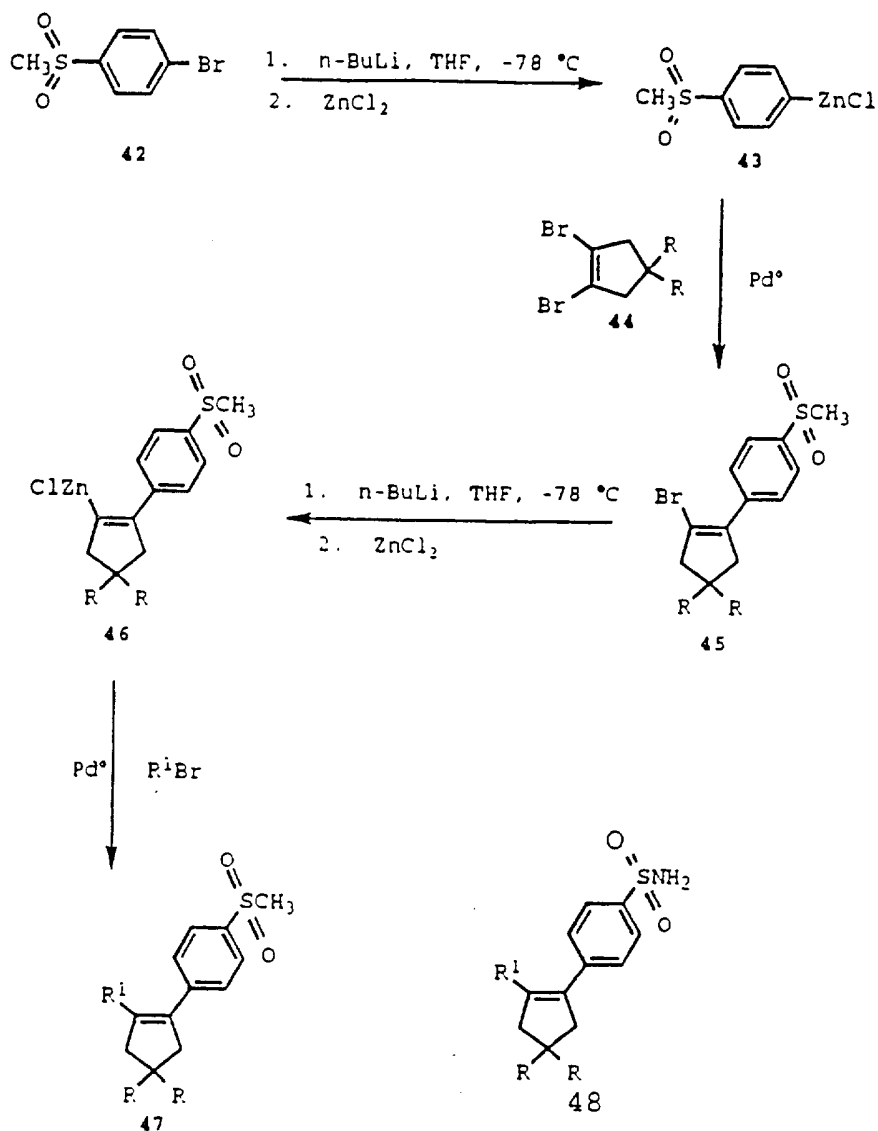
41

Ciklooksigenazės-2 inhibitoriai imidazolo junginiai **41** gali būti susintetinti pagal metodikų seką, išdėstytą VII schemeje. Aldehidas **34** reakcijoje su

trialkilsililcianidu, tokiu kaip trimetilsililcianidas (TMSCN), dalyvaujant katalizatoriui, tokiam kaip cinko jodidas (ZnJ_2) arba kalio cianidas (KCN), gali būti paverstas į apsaugotą cianhidriną **35**. Cianhidrinui **35** reaguojant su stipria baze, po paveikus benzaldehidu **36** ir panaudojus apdorojimą iš pradžių rūgštimi, po to šarmu, bei galutinai apdorojus, gaunamas benzoinas **37**. Stiprių bazių, tinkamų šiai reakcijai, pavyzdžiai yra ličio diizopropilamidas (LDA) ir ličio heksametildisilazanas. Benzoinas **37** gali būti paverstas į benzilą **38** reakcijoje su tinkamu oksiduojančiu agentu, tokiu kaip bismuto oksidas arba mangano dioksidas, arba Swern'o oksidacijos reakcijoje, naudojant dimetilsulfoksidą (DMSO) ir trifluoracto rūgšties anhidridą. Benzilas **38** gali būti gautas tiesiogiai, reaguojant cianhidrino **35** anijonui su pakeistos benzoinės rūgšties halogenanhidridu. Tiek **37**, tiek **38** junginys gali būti panaudotas tarpiniu junginiu, gaunant imidazolus **39** pagal metodikas, žinomas specialistams ir aprašytas M.R. Grimmett "Advances in Imidazole Chemistry" leidinyje **Advances in Heterocyclic Chemistry**, **12**, 104 (1970). **38** pavertimas į imidazolus **39** atliekamas reakcijoje su amonio acetatu ir atitinkamu aldehidu (RCHO) acto rūgštyje. Benzoinas **37** gali būti paverstas į imidazolus **39** reakcijoje su formaldehidu. Be to, benzoinas **37** gali būti paverstas į imidazolus pirmiausia acilinant atitinkama acilo grupe (RCO-), o po to veikiant amonio hidroksidu. Tos srities specialistai pripažins, kad sulfido oksidinis iki sulfono gali būti atliktas bet kurioje schemos vietoje, pradedant junginiais **36** ir įskaitant imidazolų **39** oksidinimą, naudojant, pavyzdžiui tokius reagentus kaip vandenilio peroksidas acto rūgštyje, m-chlorperoksibenzoinė rūgštis (MCPBA) ir kalio peroksimonosulfatas (OXONE®). Sulfonamidai **41** gali būti gauti pagal Huang metodiką [*Tet. Lett.*, **35**, 7201-04 (1994)].

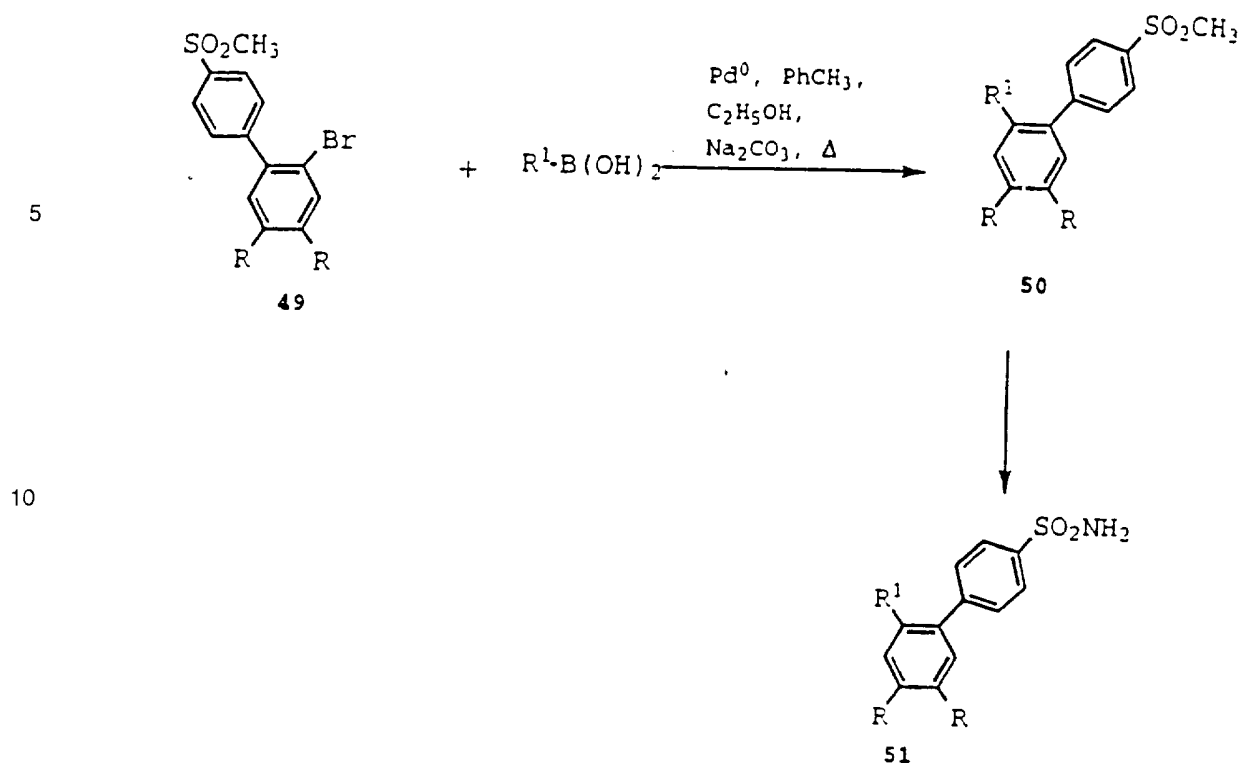
Diaryl/heteroarilimidazoliai gali būti gauti pagal metodikas, aprašytas JAV patentuose Nr. 3707475, 4686231, 4503065, 4472422, 4372964, 4576958, 3901908, PCT paraiškoje US95/09505, EP publikacijoje 372445 ir PCT dokumente WO 95/00501, kurie čia cituojami.

VIII schema



Ciklooksigenazės-2 inhibitoriai diaril/heteroarilciklopentenai gali būti gauti pagal metodikas, aprašytas JAV patente Nr. 5344991 ir PCT dokumente WO 95/00501, kurie čia cituojami.

IX schema

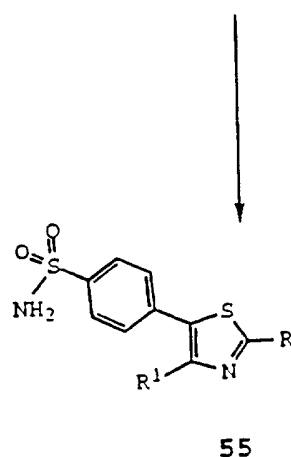
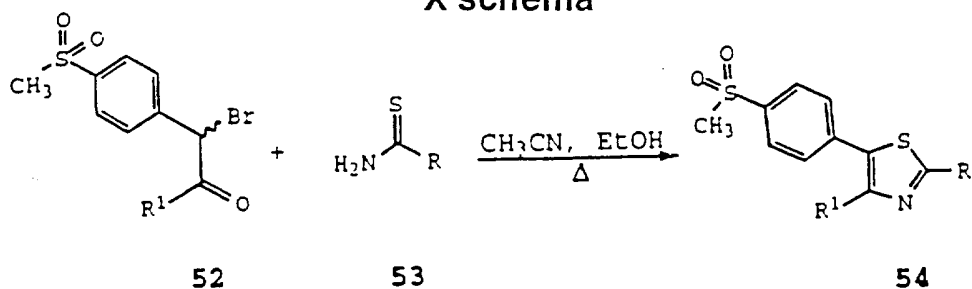


Panašiai IX schema demonstruoja ciklooksigenazės -2 inhibitorių 1,2-diarilbenzeno darinių **51** gavimą iš tarpinių 2-brom-bifenilo darinių **49** (gautų kaip aprašyta VIII sintezės scheme) ir atitinkamų pakeistų fenilbororūgščių. Naudojant prijungimo metodiką, aprašytą Suzuki *et al.* [*Synth. Commun.*, **11**, 513 (1981)], tarpiniai junginiai **49** reaguoja su boro rūgštimis virinant su grįžtamu šaldytuvu toluene/etanolyje, esant Pd⁰ katalizatoriui, pavyzdžiui, tetrakis(trifenilfosfino) paladžiui (0), ir 2 M natrio karbonato, ir duoda atitinkamą 1,2-diarilbenzeną, šio išradimo priešuždegiminį agentą **50**. Tokie trifenilo junginiai gali būti gauti pagal metodikas, aprašytas paraiškoje JAV patentui Nr. 08/346433, kuri čia cituojama.

20

25

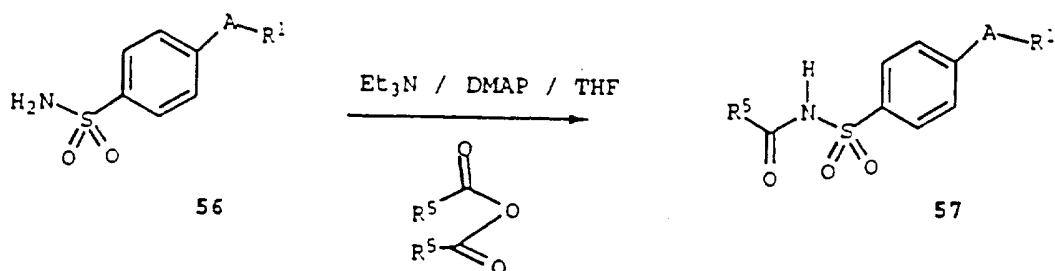
X schema



Ciklooksigenazės-2 inhibitoriai diaril/heteroariltiazolai gali būti pagaminti pagal metodikas, aprašytas JAV patentuose Nr. 4051250, 4632930, Europos dokumente EP 592664 ir PCT dokumentuose WO 96/03392 ir WO 95/00501, kurie čia cituojami. Izotiazolai gali būti pagaminti kaip aprašyta PCT dokumente WO 95/00501.

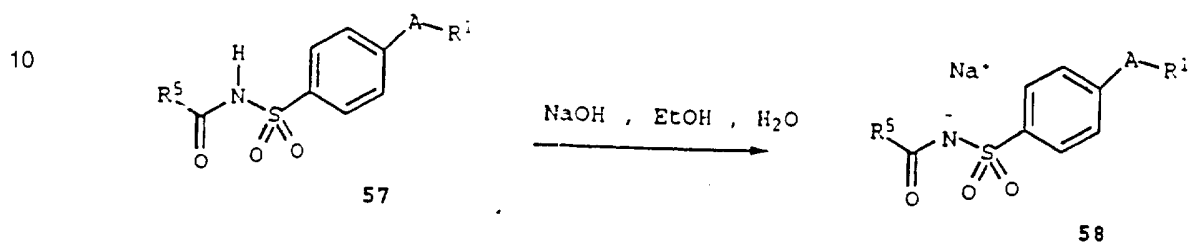
Ciklooksigenazės-2 inhibitoriai diaril/heteroarilpiridinai gali būti pagaminti pagal metodikas, aprašytas JAV patentuose Nr. 5169857, 4011328, 4533666, PCT paraiškose Nr. US96/01110 ir US96/01111, kurie čia cituojami.

XI schema



Sintezės XI schema iliustruoja acilintų sulfonamidų **57** gavimą. Metodika apima nepakeisto sulfonamido **56** veikimą acilinančiu agentu, tokiu kaip anhidridas, halogenanhidridas, acilimidazolas arba aktyvus esteris, dalyvaujant bazei ir tinkamam tirpikliui, tokiam kaip tetrahidrofuranas, siekiant gauti acilintą sulfonamidą **57**. Gautas produktas **57** po to išskiriamas chromatografuojant arba perkristalinant.

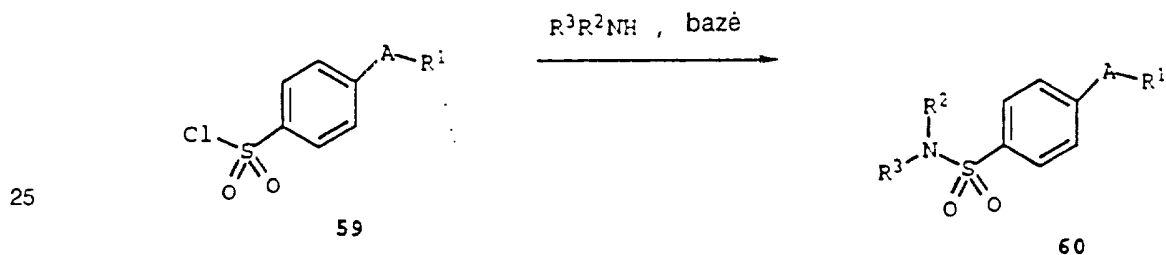
XII schema



15 Sintezės XI schema demonstruoja **57** atitinkamos druskos formos gavimą. Veikiant **57** atitinkama stipria baze, tokia kaip natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, kalcio hidroksidas ir pan., gauna atitinkamą druskos formą **58**. Gali būti naudojama didelė įvairovė tirpiklių, kurie nereaguoja su pridėta stipria baze, teikiama pirmenybė tokiems tirpikliams kaip etanolis ir tetrahidrofuranas.

20

XIII schema

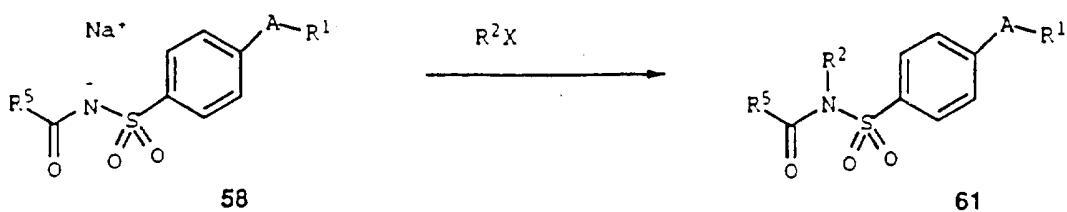


Sintezės XIII schema demonstruoja metodiką, naudotą pakeistiems sulfonamidams **60** gauti. Ši stadija apima tinkamo sulfonilchlorido **59** veikimą aminu, gaunant pakeistą sulfonamidą **59**. Aminos gali būti tiek pirminis (R^3NH_2), tiek antrinis ($\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$) aminos. Reakcija paprastai vyksta dalyvaujant pridėtai

30

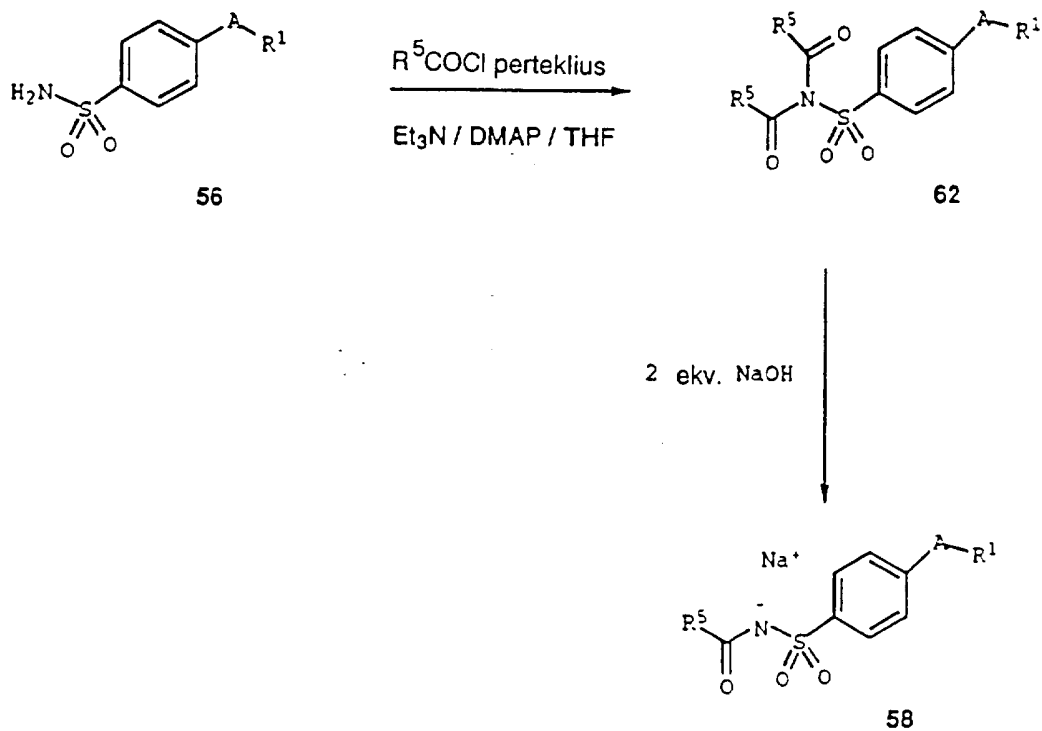
bazei. Reakcija taip pat gali būti vykdoma, esant amino pertekliui. Esant amino pertekliui, pastarasis veikia kartu kaip nukleofilas ir kaip bazė.

XIV schema



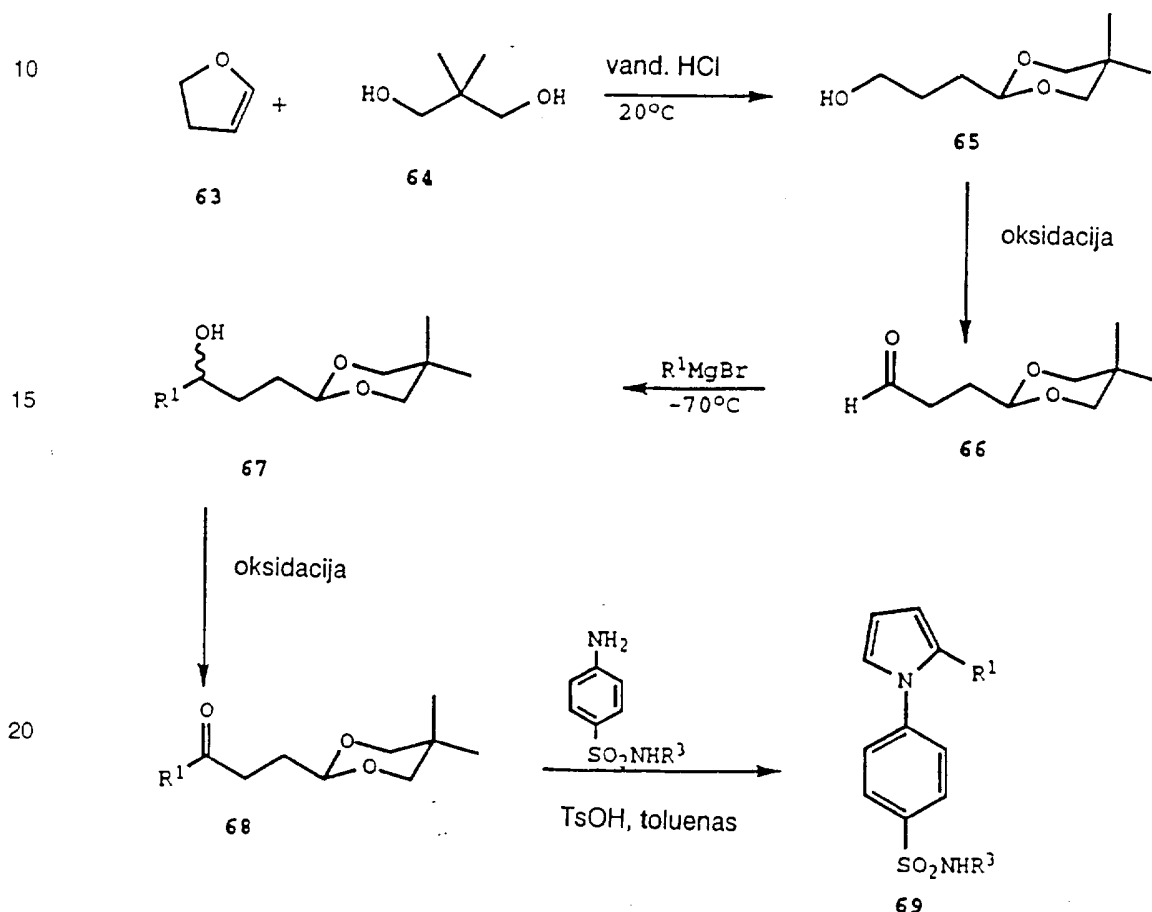
10 Sintezės XIV schema demonstruoja metodiką, naudotą N-pakeistų acilsulfonamidų **61** sintezei. Gavimo būdas apima acilinto sulfonamido druskos **58** reakciją su alkilhalogenidu (R^2-X), gaunant atitinkamą N-alkilintą acilsulfonamidą **61**. Reakcija gali būti vykdoma įvairiuose tirpikliuose, naudojant įvairius elektrofilus.

XV schema



Sintezės XV schema iliustruoja tam tikrų N-acilintų sulfonamidų 57 sintezės būdą. Būdas apima sulfonamidų 56 reakciją su anhidrido, chloranhidrido arba karbamilchlorido pertekliumi, dalyvaujant tretinio amino bazei, gaunant atitinkamą bis(N-acilintą) sulfonamidą 62. Bis(N-acilintas) sulfonamidas 62 po to veikiamas dviem ekvivalentais stiprios bazės, tokios kaip natrio hidroksidas, ir gauna natrio druską 58.

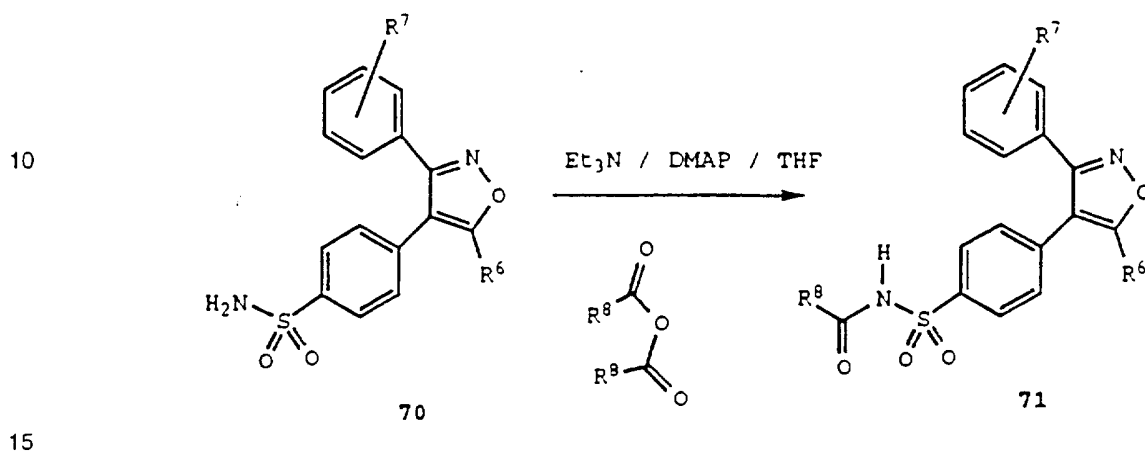
XVI schema



Sintezės XVI schema iliustruoja tam tikrų N-alkilintų pirolsulfonamidų sintezės metodiką. Alkoholis 65 sintetinamas pagal literatūroje aprašytą metodiką (*J. Org. Chem.* 57, 2195, 1992). Alkoholis 65 oksidinamas veikiant

oksalilchloridu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas arba DMSO. Prijungimo reakcija su Grinjaro reagentais duoda alkoholį **67**. Oksidinis piridinio chlorchromatu duoda ketoną **68**. Kondensacija su [(N-pakeistu amino)sulfonyl]benzenaminu, dalyvaujant p-toluensulfon rūgščiai, duoda pakeistą pirolsulfonamidą **69**.

XVII schema



Sintezės XVII schema iliustruoja acilintų izoksazolsulfonamidų **71** gavimo būdą. Ši stadija apima nepakeisto sulfonamido **70** reakciją su tinkamu acilinimo agentu, tokiu kaip anhidridas, chloranhidridas, acilimidazolas arba aktyvus esteris, gaunant acilintą sulfonamidą **71**. Produktas **71** gali būti išskirtas chromatografiškai arba perkristalinant.

Toliau pateikti pavyzdžiai pateikia junginių, kurių formulės I-III, gavimo metodikų smulkų aprašymą. Šie smulkūs aprašymai įeina į išradimo apimtį ir yra aukščiau pateiktų bendrų sintezės metodikų, kurios sudaro šio išradimo dalį, pavyzdžiai. Šie smulkūs aprašymai čia pateikiami iliustravimo tikslu ir nesiekia apriboti išradimo apimtį. Visi kiekiai nurodomi pagal masę; temperatūra nurodoma Celsijaus laipsniais, jei nepažymėta kitaip. Visų junginių BMR spektrai atitiko jų nurodytą struktūrą.

Naudoti šie sutrumpinimai:

HCl - vandenilo chlorido rūgštis

DMSO - dimetilsulfoksidai

DMSO-d₆ - deuterintas dimetilsulfoksidai

5 CDCl₃ - deuterintas chloroformas

MgSO₄ - magnio sulfatas

NaHCO₃ - natrio hidrokarbonatas

KHSO₄ - kalio-vandenilio tetraoksosulfatas

DMF - dimetilformamidai

10 NaOH - natrio hidroksidai

BOC - tet.-butiloksikarbonilai

CD₃OD - deuterintas metanolis

EtOH - etanolis

LiOH - ličio hidroksidai

15 CH₂Cl₂ - metileno chloridas

h - valanda

min. - minutė

THF - tetrahidrofuranai

TLC - plonasluoksnė chromatografija

20 Et₃N - trietilaminai

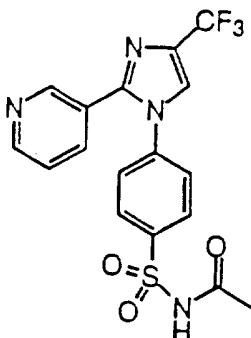
DBU - 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enai

DMAP - 4-dimetilaminopiridinai

25

30

1 PAVYZDYS

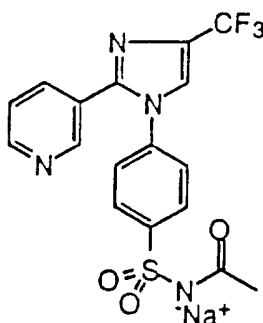


N-[[4-[2-(3-Piridinil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas

Mišinys iš 4-[2-(piridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]benzensulfonamido (0,5 g, 1,36 mmol), acto rūgšties anhidrido (0,42 g, 4,1 mmol), 4-dimetilaminopiridino (DMAP) (0,083 g, 0,68 mmol) ir trietilamino (0,17 g, 1,6 mmol) maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml vandens ir ekstrahuojama etilo acetatu. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, natrio chlorido tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir filtruojamas. Filtratas sukonzentruojamas vakuume, o liekana perkristalinama iš etilo acetato ir heksano; gauna 0,5 g (90 %) N-[[4-[2-(3-piridinil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido bespalvės kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. (DSC): 244-246 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{17}H_{13}F_3N_4OS$: C 49,76; H 3,19; N 13,65; S 7,81; rasta: C 49,66; H 3,06; N 13,53; S 8,11.

2 PAVYZDYS

N-[[4-[2-(3-Piridinil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamido natrio druska

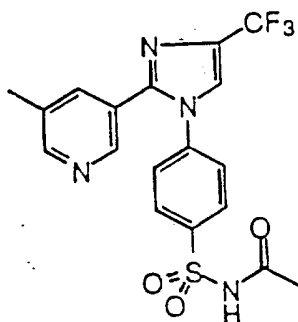


5

1 N-[[4-[2-(3-pyridinyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]fenil]sulfonil]acet-
 amido (1 pavyzdys) (0,41 g, 1,0 mmol) suspensiją 10 ml absoliutaus etanolio
 10 pridedamas natrio hidroksido (0,04 g, 1,0 mmol) tirpalas 0,4 ml etanolio.
 Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. Tirpiklis
 nugarinamas vakuume, liekana džiovinama giliame vakuume ir gauna 0,33 g
 (76 %) N-[[4-[2-(3-pyridinyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]fenil]sulfonil]acet-
 amido natrio druskos baltų miltelių pavidale. Lyd. temp. (DSC): 291°C (skyla).
 15 Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{17}H_{12}F_3N_4O_3SNa \cdot 0.5 H_2O$: C 46,26; H 2,97;
 N 12,69; S 7,26; rasta: C 45,88; H 3,02; N 11,69; S 7,13.

3 PAVYZDYS

20

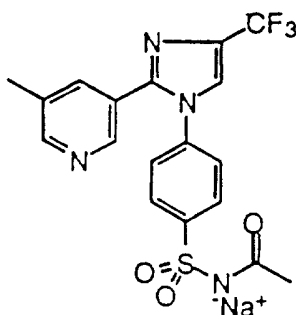


25

N-[[4-[2-(5-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-
 il]fenil]sulfonil]acetamidas

Mišinys iš 4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]benzonsulfonamido (0,5 g, 1,3 mmol), acto rūgšties anhidrido (0,40 g, 3,9 mmol), DMAP (0,09 g, 0,7 mmol) ir trietilamino (0,16 g, 1,6 mmol) maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml vandens ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir filtruojamas. Filtratas sukonzentruojamas vakuume, liekana perkristalinama iš etilo acetato ir heksano; gauna 0,4 g (72 %) N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido bespalvės kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. (DSC) 268-270 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S$: C 50,94; H 3,56; N 13,20; S 7,56; rasta: C 50,68; H 3,47; N 12,53; S 7,43.

4 PAVYZDYS



N-[[4-[2-(5-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druska

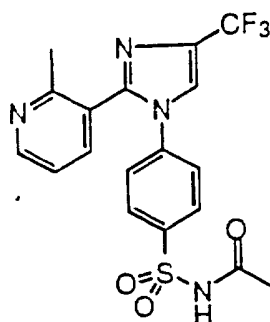
N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido (3 pavyzdys) (0,25 g, 0,6 mmol) suspensiją 10 ml absoliutaus etanolio pridedamas natrio hidroksido (0,024 g, 0,6 mmol) tirpalas 0,4 ml etanolio. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana džiovinama giliame vakuume ir gauna 0,33 g (76 %) N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-

acetamido natrio druskos baltų miltelių pavidale. Lyd. temp. (DSC) 278-281 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{18}H_{14}F_3N_4O_3SNa \cdot 1,0 H_2O$: C 46,55; H 3,47; N 12,06; S 6,90; rasta: C 46,35; H 3,19; N 11,79; S 6,52.

5

5 PAVYZDYS

10



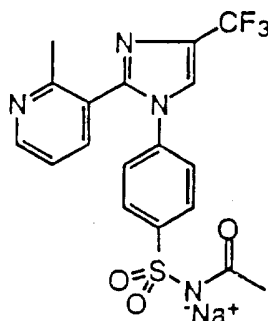
N-[[4-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas

15

Mišinys iš 4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]bensulfonamido (0,5 g, 1,3 mmol), acto rūgšties anhidrido (0,40 g, 3,9 mmol), DMAP (0,09 g, 0,7 mmol) ir trietilamino (0,16 g, 1,6 mmol) maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml vandens ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir filtruojamas. Filtratas sukonzentruojamas vakuume, liekana perkristalinama iš etilo acetato ir heksano; gauna 0,55 g (99 %) N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido bespalvės kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. (DSC) 243-245 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S$: C 50,94; H 3,56; N 13,20; S 7,56; rasta: C 50,64; H 3,43; N 12,64; S 7,37.

30

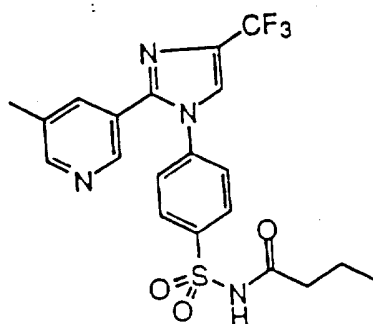
6 PAVYZDYS



N-[[4-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druska

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfo-
nil]acetamido (5 pavyzdys) (0,35 g, 0,83 mmol) suspensiją 7,5 ml absoliutaus
etanolio pridedamas natrio hidroksido (0,033 g, 0,83 mmol) tirpalas 0,83 ml
etanolio. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. Tirpiklis
nugarinamas vakuume, liekana džiovinama giliame vakuume ir gauna 0,37 g
(99 %) N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamido natrio druskos baltų miltelių pavidale. Lyd. temp. (DSC) 313 °C
(skyla). Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{18}H_{14}F_3N_4O_3SNa \cdot 0,75 H_2O$: C 47,01;
H 3,40; N 12,18; S 6,97; rasta: C 47,51; H 3,71; N 11,70; S 6,51.

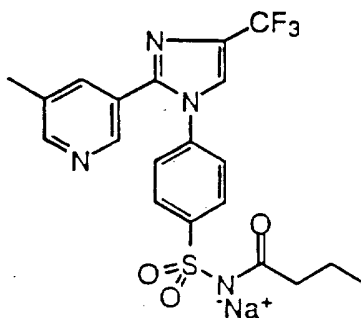
7 PAVYZDYS



**N-[[4-[2-(5-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
butanamidas**

Mišinys iš 4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]benzensulfonamido (0,5 g, 1,3 mmol), butano rūgšties anhidrido (0,62 g, 3,9 mmol), DMAP (0,09 g, 0,7 mmol) ir trietilamino (0,16 g, 1,6 mmol) maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml vandens ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir filtruojamas. Filtratas sukonzentruojamas vakuume, liekana perkristalinama iš etilo acetato ir heksano; gauna 0,50 g (85 %) N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]butanamido bespalvės kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. (DSC) 203-204 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{20}H_{19}F_3N_4O_3S$: C 53,09; H 4,23; N 12,38; S 7,09; rasta: C 52,73; H 4,21; N 11,79; S 7,00.

8 PAVYZDYS

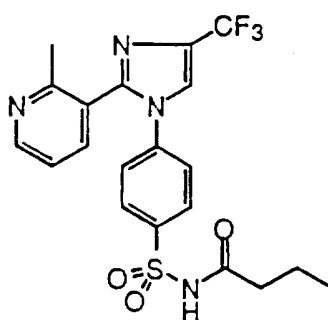


N-[[4-[2-(5-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]butanamido natrio druska

N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonyl]butanamido (7 pavyzdys) (0,31 g, 0,68 mmol) suspensiją 5 ml absoliutaus etanolio pridedamas natrio hidroksido (0,028 g, 0,68 mmol) tirpalas 0,68 ml

etanolio. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana džiovinama giliame vakuume ir gauna 0,28 g (87 %) N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamido natrio druskos baltų miltelių pavidale. Lyd. temp. (DSC): 303 °C (skyla). Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{20}H_{18}F_3N_4O_3SNa \cdot 1,0 H_2O$: C 48,78; H 4,09; N 11,38; S 6,51; rasta: C 47,90; H 3,67; N 11,38; S 6,06.

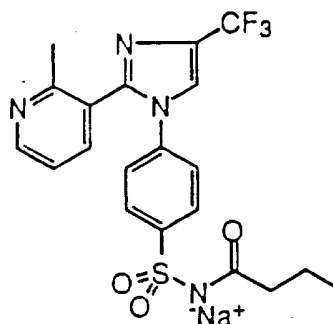
9 PAVYZDYS



N-[[4-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamidas

Mišinys iš 4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]benzensulfonamido (0,5 g, 1,3 mmol), butano rūgšties anhidrido (0,62 g, 3,9 mmol), DMAP (0,09 g, 0,7 mmol) ir trietilamino (0,16 g, 1,6 mmol) maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml vandens ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir filtruojamas. Filtratas sukonzentruojamas vakuume, liekana perkristalinama iš etilo acetato ir heksano; gauna 0,49 g (84 %) N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamido bespalvės kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. (DSC) 250-252 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{20}H_{19}F_3N_4O_3S$: C 53,09; H 4,23; N 12,38; S 7,09; rasta: C 52,97; H 4,21; N 11,07; S 7,11.

10 PAVYZDYS

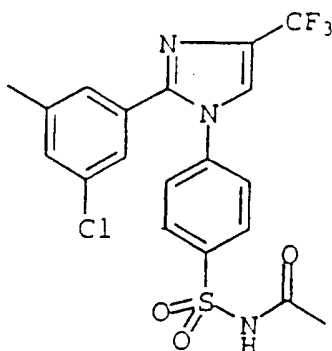


N-[[4-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]butanamido natrio druska

[N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfo-
 nil]butanamido (9 pavyzdys) (0,3 g, 0,66 mmol) suspensiją 5 ml absoliutaus
 etanolio pridedamas natrio hidroksido (0,027 g, 0,66 mmol) tirpalas 0,66 ml
 etanolio. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. Tirpiklis
 nugarinamas vakuume, liekana džiovinama giliame vakuume ir gauna 0,26 g
 (83 %) N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
 butanamido natrio druskos baltų miltelių pavidale. Lyd. temp. (DSC) 320 °C
 (skyla). Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{20}H_{18}F_3N_4O_3SNa$: C 50,63; H 3,82; N
 11,81; S 6,76; rasta: C 49,85; H 3,78; N 11,51; S 6,32.

11 PAVYZDYS

N-[[4-[2-(3-Chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas



5

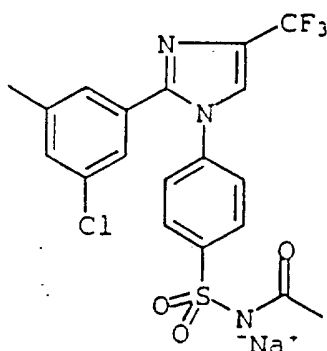
4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]benzensulfon-
 amido (0,30 g, 0,72 mmol) suspensiją 1,5 ml acto rūgšties kambario
 10 temperatūroje pridedama 1,5 ml acto rūgšties anhidrido. Reakcijos mišinys
 virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Atšaldžius, reakcijos mišinys
 sukonzentruojamas vakuume, liekana apdorojama eteriu ir gauna 0,23 g (70 %)

N-[[4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acet-
 amido baltos kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. (DSC) 232-235 °C.

15 Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{19}H_{15}ClF_3N_3O_3S$: C 49,84; H 3,30; N 9,18; S
 7,00; rasta: C 49,72; H 3,48; N 8,81; S 7,18.

12 PAVYZDYS

20



25

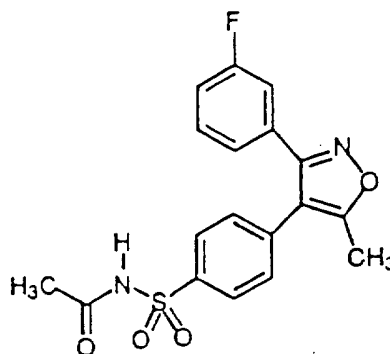
N-[[4-[2-(3-Chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-
 il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druska

4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
 acetamido (11 pavyzdys) (0,1 g, 0,22 mmol) suspensiją 3 ml absoliutaus
 etanolio pridedama natrio hidroksido tirpalas (0,0088 g, 0,22 mmol) 2 ml
 etanolio. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. Tirpiklis
 5 nugarinamas vakuume, liekana išdžiovinama giliame vakuume ir gauna 0,09 g
 (85 %) N-[[4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]-
 sulfonil]acetamido natrio druskos baltų miltelių pavidale. Lyd. temp. (DSC) 320
 °C (skyla). Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{19}H_{14}ClF_3N_3O_3SNa$: C 47,56; H
 2,94; N 8,76; S 6,68; rasta: C 46,89; H 3,02; N 8,27; S 6,03.

10

13 PAVYZDYS

15



20

N-[[4-[3-(3-Fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-acetamidas

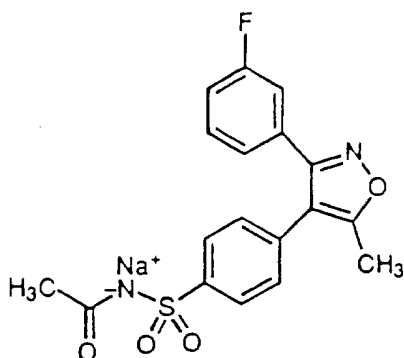
Acto rūgšties anhidridas (1,01 g, 9,39 mmol) ir trietilaminas (0,401 g, 3,97
 mmol) sudedami į 4-[5-metil-3-(3-fluorfenil)izoksazol-4-il]benzensulfonamido
 (1,10 g, 3,31 mmol) ir N,N-dimetilpiridino (0,202 g) tirpalą sausame
 25 tetrahidrofurane. Maišoma kambario temperatūroje 18 val., po to reakcijos
 mišinys sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama etilo acetate, praplaunama 1 N
 vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinama
 bevandeniu magnio sulfatu, sukonzentravus gauna 1,0 g (81 %) norimo
 produkto kristalų. Lyd. temp. 144-145 °C. 1H BMR ($CDCl_3$) 8,00 (d, 2H, J = 7,3
 30 Hz), 7,30-7,27 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). Analizės

duomenys: apskaičiuota $C_{18}H_{15}FN_2O_4S$: C 57,75; H 4,04; N 7,48; rasta: C 57,84; H 4,06; N 7,49.

14 PAVYZDYS

5

10



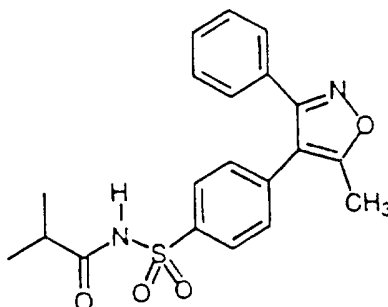
**N-[[4-[3-(3-Fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido
natrio druska**

15 Mišinys iš N-[[4-[3-(3-fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-
acetamido (13 pavyzdys) (0,312 g, 0,83 mmol) ir natrio hidroksido (0,33 ml, 2,5
N) etanolyje sukonzentruojamas iki sausumo. Liekana praskiedžiama etanolu ir
vėl koncentruojama. Liekana išdžiovinama vakuume ir gauna 0,32 g (97 %)
20 kristalinio produkto. Lyd. temp. 112-131 °C. 1H BMR (D_2O /300 MHz) 7,64 (d, 2H,
J = 8,3 Hz), 7,21-6,91 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). Analizės duomenys:
apskaičiuota $C_{18}H_{14}FN_2O_4SNa \cdot 0,5 H_2O$: C 53,28; H 3,73; N 6,80; rasta: C 53,57;
H 3,73; N 6,80.

Toliau einantys junginiai (15-67 pavyzdžiai) buvo gauti pagal metodikas,
analogiškas pateiktoms 13-14 pavyzdžiuose, pakeičiant tinkamą sulfonamidą ir
25 anhidridą.

15 PAVYZDYS

2-Metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas



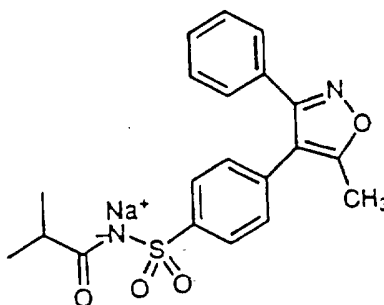
5

Lyd. temp. 115,0-115,6 °C. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 8,43 (pl/s, 1H), 8,04 (d, 2H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 7,40-7,31 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (sept., 1H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 1,12 (d, 6H, $J = 6,9\text{ Hz}$). FABLRMS m/z 385 (M^+H). FABHRMS m/z 385,1222 (M^+H , $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ apskaičiuota: 385,1245). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 62,48; H 5,24; N 7,29; rasta: C 62,55; H 5,24; N 7,21.

10

16 PAVYZDYS

15



20

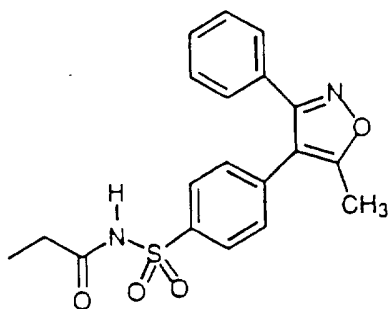
2-Metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido
natrio druska

25

Lyd. temp. $>300\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6/300\text{ MHz}$) 7,71 (d, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 7,43-7,24 (m, 5H), 7,19 (d, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,44 (s, 3H), 2,15 (sept., 1H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 0,89 (d, 6H, $J = 6,9\text{ Hz}$). FABLRMS m/z 407 (M^+H). FABHRMS m/z 407,1053 (M^+H). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ apskaičiuota: 407,1041). Analizės duomenys:

apskaičiuota $C_{20}H_{19}N_2O_4SNa$: C 59,10; H 4,71; N 6,89; rasta: C 58,98; H 4,68; N 6,94.

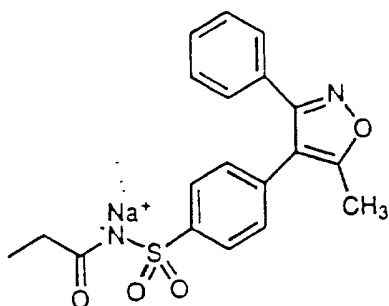
17 PAVYZDYS



N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas

Lyd. temp. 148,9-151,0 °C. 1H BMR ($CDCl_3$ /300 MHz) 8,60 (pl. s, 1H), 8,04 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,38-7,31 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (kv, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). FABLMRS m/z 371 (M^+H). FABHRMS m/z 371,1049 (M^+H), apskaičiuota: 371,1066. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{19}H_{18}N_2O_4S$: C 61,61; H 4,90; N 7,56; rasta: C 61,52; H 4,92; N 7,53.

18 PAVYZDYS



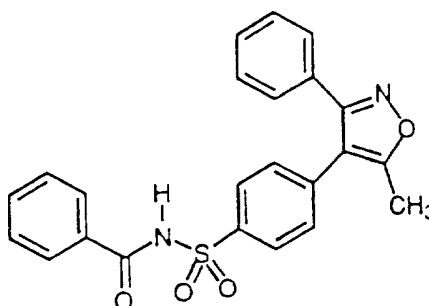
N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido natrio druska

Lyd. temp. 271,5-272,7 °C. ^1H BMR ($\text{D}_2\text{O}/300\text{ MHz}$) 7,57 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,30-6,90 (m, 7H), 2,12 (s, 3H), 2,00 (kv., 2H, $J = 7,8$ Hz), 0,83 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz). FABLRMS m/z 393 (M^+H). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$: C 58,61; H 4,37; N 7,14; rasta: C 57,92; H 4,53; N 6,95.

5

19 PAVYZDYS

10



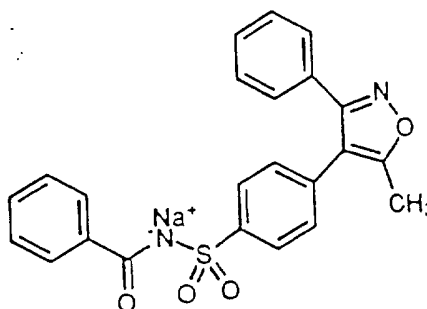
N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzamidaz

15

Lyd. temp. 208,8-210,2 °C. ^1H BMR $\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 9,05 (pl. s, 1H), 8,14 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,82 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,59 (dd, 1H, $J = 7,3, 7,5$ Hz), 7,49-7,30 (m, 9H), 2,50 (s, 3H). FABLRMS m/z 419 (M^+H). FABHRMS m/z 419,1083 (M^+H , apskaičiuota: 419,1066). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:
 20 C 66,02; H 4,34; N 6,69; rasta: C 65,95; H 4,40; N 6,69.

20 PAVYZDYS

25

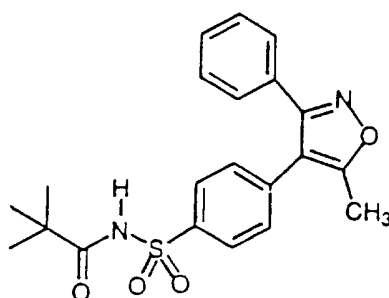


30 N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzamido natrio druska

LT 4586 B

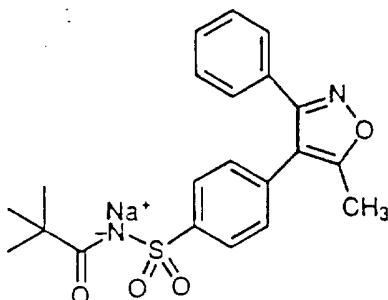
Lyd. temp. 288,2-291,2 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆/300 MHz) 7,90 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,44-7,23 (m, 8H), 7,22 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,44 (s, 3H). FABLRMS m/z 441 (M⁺H). FABHRMS m/z 441,0898 (M⁺H, apskaičiuota 441,0885). Analizės duomenys: apskaičiuota C₂₃H₁₇N₂O₄SNa: C 62,72; H 3,89; N 6,36; rasta: C 62,53; H 4,06; N 6,17.

21 PAVYZDYS

15 **2,2-Dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonyl]propanamidas**

Lyd. temp. 190,5-191,1 °C. ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 8,20 (pl. s, 1H), 8,04 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,39-7,30 (m, 7H), 2,51 (s, 3H), 1,10 (s, 9H). FABLRMS m/z 399 (M+H). FABHRMS m/z 399,1388 (M+H, apskaičiuota: 399,1379). Analizės duomenys: apskaičiuota C₂₁H₂₂N₂O₄S: C 63,30; H 5,56; N 7,03; rasta: C 63,45; H 5,53; N 7,08.

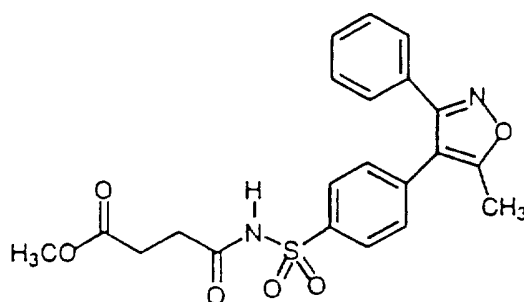
22 PAVYZDYS



**2,2-Dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido
natrio druska**

Lyd. temp. > 300 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆/300 MHz) 7,68 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,18 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 2,44 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).
FABLRMS m/z 421 (M⁺H). FABHRMS m/z 421,1196 (M⁺H, apskaičiuota: 421,1198). Analizės duomenys: apskaičiuota C₂₁H₂₁N₂O₄SNa: C 59,99; N 5,03; N 6,66; rasta: C 59,83; H 5,08; N 6,58.

23 PAVYZDYS



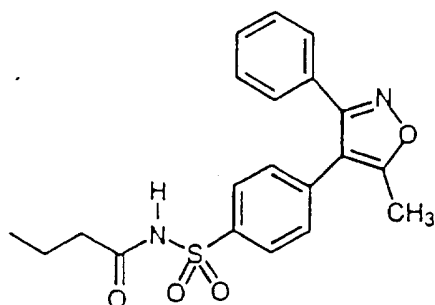
**Metil-4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-
oksobutanoatas**

Lyd. temp. 114,9-117,7 °C. ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 8,70 (pl. s, 1H), 8,04 (d, 2H, J = 8,04 Hz), 7,38-7,26 (m, 7H), 3,66 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,10 (s, 9H). FABLRMS m/z (M⁺H). FABHRMS m/z 429,1102 (M⁺H, apskaičiuota: 429,1120). Analizės duomenys: apskaičiuota C₂₁H₂₀N₂O₆S: C 58,87; H 4,70; N 6,54; rasta: C 58,61; H 4,77; N 6,44.

24 PAVYZDYS

N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamidas

5

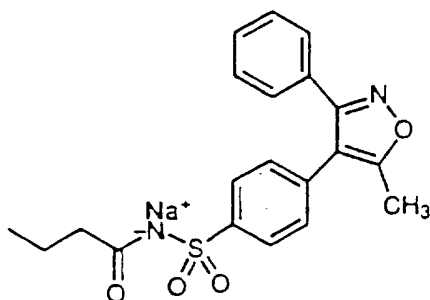


Lyd. temp. 173,2 °C. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 8,55 (pl. s, 1H), 8,05 (d, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 7,40-7,29 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,86 (t, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 1,61 (sekst., 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 0,88 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$). FABLRMS m/z 391 (M^+Li). FABHRMS m/z 385,1224 (M^+H , apskaičiuota: 385,1222). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 62,48; H 5,24; N 7,29; rasta: C 62,37; H 5,28; N 7,22.

15

25 PAVYZDYS

20



N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamido
natrio druska

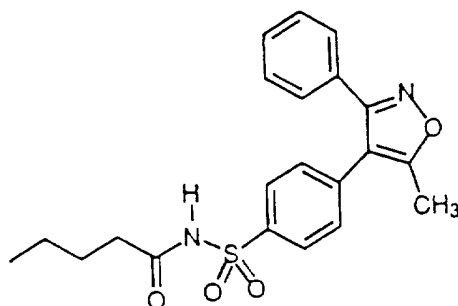
25

Lyd. temp. 273,5-277,7 °C. ^1H BMR ($\text{D}_2\text{O}/300\text{ MHz}$) 7,54 (d, 2H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 7,13-6,73 (m, 7H), 2,06 (s, 3H), 1,94 (t, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 1,27 (sekst., 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 0,55 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$). FABLRMS m/z 407 (M^+H). FABHRMS m/z 407,1065 (M^+H , apskaičiuota: 407,1041). Analizės duomenys: apskaičiuota:

30

$C_{20}H_{19}N_2O_4SNa$: C 59,10; H 4,71; N 6,89; rasta: C 58,91; H 4,77; N 6,80.

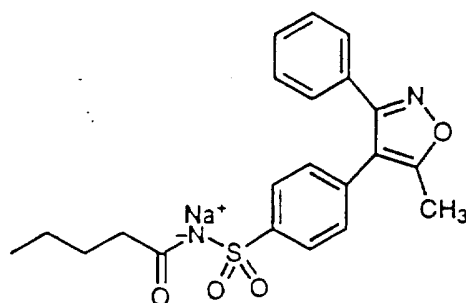
26 PAVYZDYS



N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]pentanamidas

Lyd. temp. 134,1-136,5 °C. 1H BMR ($CDCl_3$ /300 MHz) 8,58 (pl. s, 1H),
 15 8,04 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,40-7,31 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz),
 1,56 (pent., 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,27 (sekst., 2H, $J = 7,5$ Hz), 0,85 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).
 FABLRMS m/z 399 (M+H). FABHRMS 399,1286 (M, apskaičiuota: 399,1300).
 Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{21}H_{22}N_2O_4S$: C 63,30; H 5,56; N 7,03; rasta:
 C 63,25; H 5,63; N 9,69.

27 PAVYZDYS

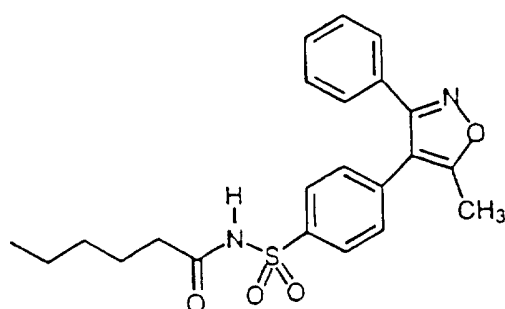


N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamido natrio druska

LT 4586 B

Lyd. temp. 264,7 °C. ^1H BMR (DMSO- d_6 /300 MHz) 7,71 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,43-7,32 (m, 5H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,43 (s, 3H), 1,90 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,35 (pent., 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,17 (sekt., 2H, $J = 7,5$ Hz), 0,78 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz). FABLRMS m/z 421 (M^+H). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$: C 59,99; H 5,03; N 6,66; rasta: C 59,85; H 5,08; N 6,62.

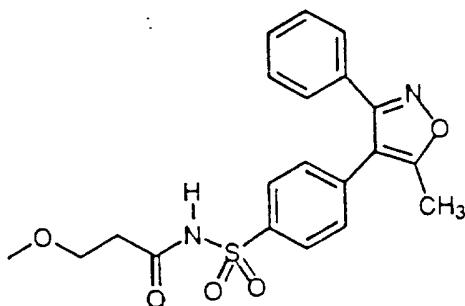
28 PAVYZDYS



N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]heksanamidas

^1H BMR (CDCl_3 /300 MHz) 8,50 (pl. s, 1H), 8,04 (d, 2H, $J = 8,04$ Hz), 7,40-7,30 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,58 (pent., 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,27-1,19 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). FABLRMS m/z 413 (M^+H). FABHRMS m/z 413,1517 (M^+H , apskaičiuota: 413,1535). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 64,06; H 5,86; N 6,79; rasta: C 64,04; H 5,85; N 6,70.

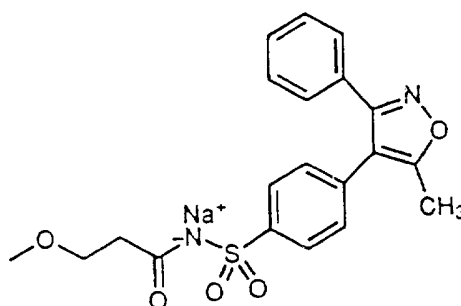
29 PAVYZDYS



3-Metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas

Lyd. temp. 139,7-140,9 °C. ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 9,34 (pl. s, 1H), 8,05 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,37 (m, 7H), 3,62 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,43 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,51 (s, 3H). FABHRMS m/z 400,1071 (M⁺, C₂₀H₂₀N₂O₅S apskaičiuota: 400,1093).

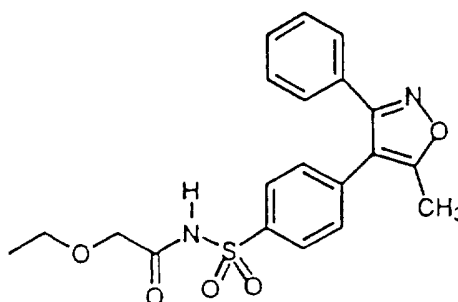
30 PAVYZDYS



3-Metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido natrio druska

Lyd. temp. 240,7-243,2 °C. ¹H BMR (D₂O/300 MHz) 7,63 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,33 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,16 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,11 (s, 3H), 2,29 (s ir t, persikloję, 5H, J = 6,2 Hz). FABHRMS m/z 429,1074 (M⁺Li), C₂₀H₁₉N₂O₅SNaLi apskaičiuota: 429,1072.

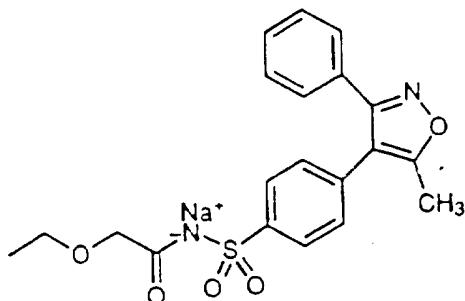
31 PAVYZDYS



2-Etoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas

Lyd. temp. 131,3-132,2 °C. ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 8,98 (pl. s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,37 (m, 7H), 3,95 (s, 2H), 3,58 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,51 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, J = 7,0 Hz). FABHRMS m/z 400,1093 (M⁺), C₂₀H₂₀N₂O₅S apskaičiuota: 400,1072.

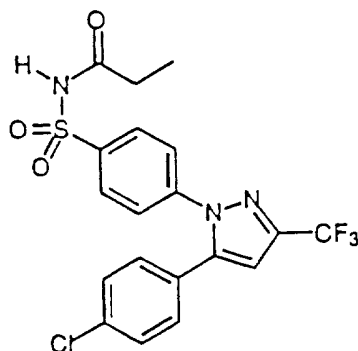
32 PAVYZDYS



**2-Etoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido
natrio druska**

Lyd. temp. 207,2-210,0 °C. ¹H BMR (D₂O/300 MHz) 7,67 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,33 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,36 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,33 (s, 3H), 1,00 (t, 3H, J = 7,1 Hz). FABHRMS m/z 423,0992 (M⁺H), C₂₀H₂₀N₂O₅SNa apskaičiuota: 423,0991.

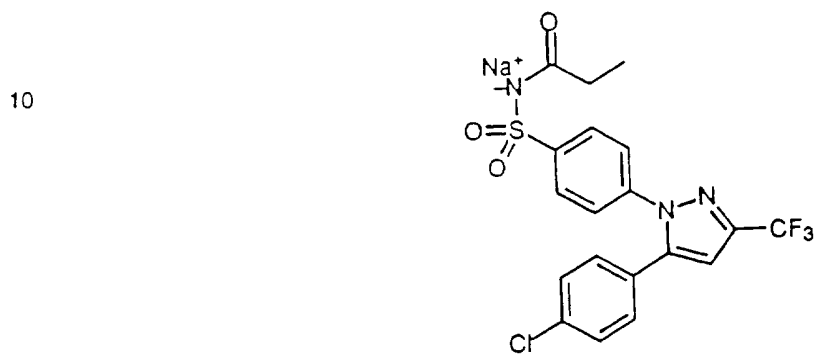
33 PAVYZDYS



**N-[[4-[5-(4-Chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
propanamidas**

Lyd. temp. 77,9-85,1 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota
5 $C_{19}H_{15}ClF_3N_3O_3S$: C 49,84; H 3,30; N 9,18; rasta: C 49,83; H 3,36; N 9,10.

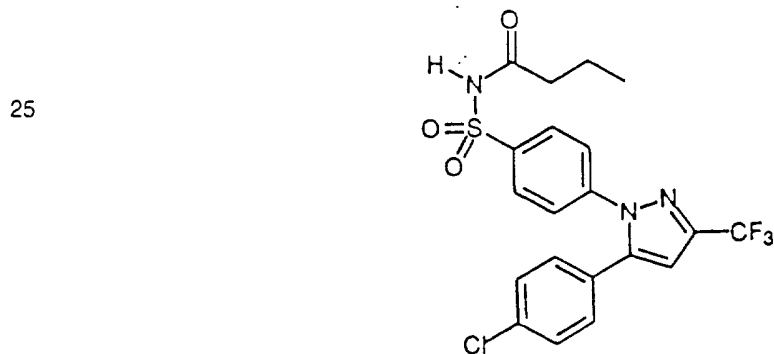
34 PAVYZDYS



**N-[[4-[5-(4-Chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
propanamido natrio druska**

Lyd. temp. >300 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota
20 $C_{19}H_{14}ClF_3N_3O_3SNa$: C 47,56; H 2,94; N 8,76; rasta: C 47,51; H 3,02; N 8,72.

35 PAVYZDYS



LT 4586 B

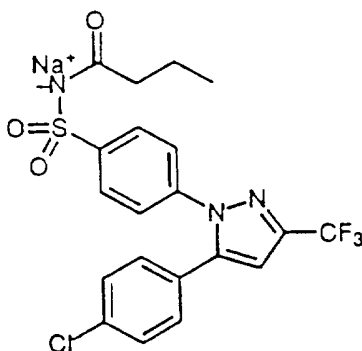
N-[[4-[5-(4-Chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
butanamidas

¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 8,1 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,94 (pl. s, 1H), 7,5 (d,
5 2H, J = 8,7 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,79 (s, 1H),
2,24 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,62 (m, 2H), 0,9 (t, 3H, J = 7,5 Hz). FABLRMS m/z 494
(M⁺H).

36 PAVYZDYS

10

15



N-[[4-[5-(4-Chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
20 butanamido natrio druska

Lyd. temp. 285,4-286,5 °C. ¹H BMR (CD₃OD/300 MHz) 7,95 (d, 2H, J =
8,7 Hz), 7,37 (m, 4H), 7,27 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,96 (s, 1H), 2,1 (t, 2H, 6,9 Hz),
1,55 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

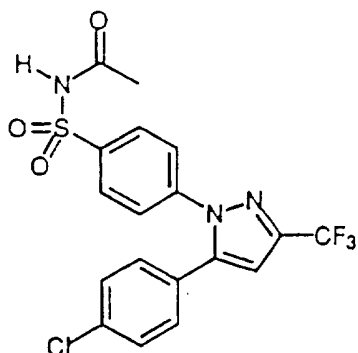
25

37 PAVYZDYS

N-[[4-[5-(4-Chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas

30

LT 4586 B

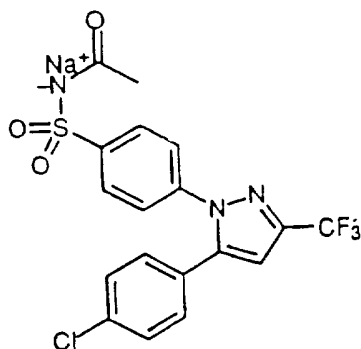


5

Lyd. temp. 161,9-162,7 °C. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 8,6 (pl. s, 1H), 8,07 (d, 2H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 7,5 (d, 2H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 7,38 (d, 2H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 7,18 (d, 2H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 6,79 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

10

38 PAVYZDYS



15

20

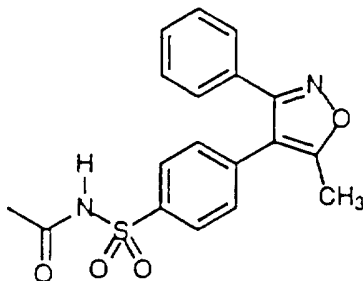
**N-[[4-[5-(4-Chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonyl]-
acetamido natrio druska**

Lyd. temp. 269,8-272 °C. ^1H BMR ($\text{D}_2\text{O}/300\text{ MHz}$) 7,73 (d, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 7,3 (d, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 7,23 (d, 2H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 7,06 (d, 2H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 6,87 (s, 1H), 1,8 (s, 3H).

25

30

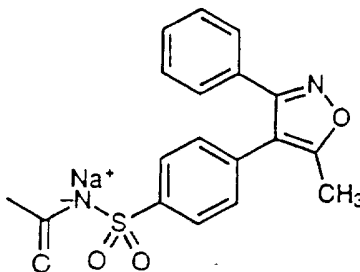
39 PAVYZDYS



N-[[4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas

Lyd. temp. 169,3-170,6 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{18}H_{16}N_2O_4S$: C 60,66; H 4,53; N 7,86; rasta: C 60,57; H 4,59; N 7,81.

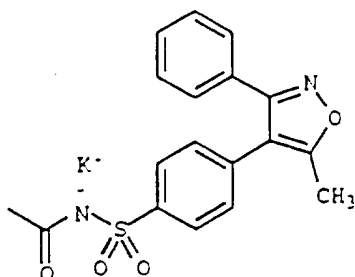
40 PAVYZDYS

N-[[4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido
natrio druska

Lyd. temp. 245,6-247 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{18}H_{15}N_2O_4SNa \cdot H_2O$: C 54,54; H 4,32; N 7,07; rasta: C 54,47; H 4,34; N 7,07.

41 PAVYZDYS

5



10

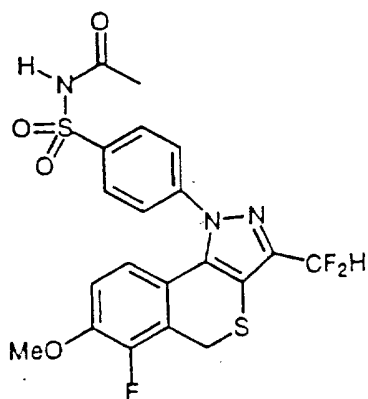
**N-[[4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido
kalio druska**

Lyd. temp. 279,7-283,7 °C. ¹H BMR (D₂O/300 MHz) 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,2 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

15

42 PAVYZDYS

20



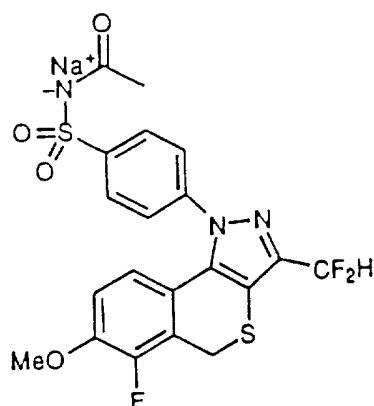
25

N-[[4-[3-(Difluormetil)-6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-[2]benzotiofano[4,3-c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas

¹H BMR (300 MHz/CDCl₃) 8,1 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,69 (m, 3H), 4,0 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). FABLRMS m/z 484 (M⁺H).

30

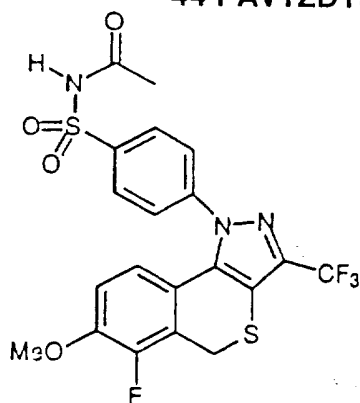
43 PAVYZDYS



- 10 N-[[4-[3-(Difluormetil)-6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-[2]benzotipirano[4,3-c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druska

Lyd. temp. >300 °C. ^1H BMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$) 8,04 (d, 2H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 7,6 (d, 2H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 6,82 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

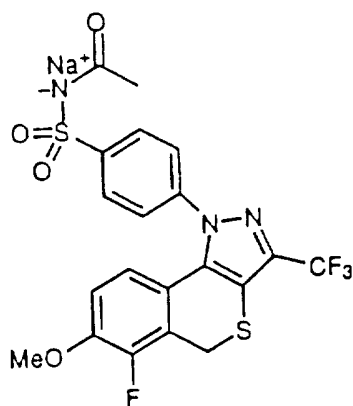
44 PAVYZDYS



- 25 N-[[4-[6-Fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-3-(trifluormetil)-[2]benzotipirano[4,3-c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas

^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 8,06 (d, 2H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 7,6 (d, 2H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 6,68 (d, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 6,50 (d, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 3,97 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). FABLRMS m/z 502 (M^+H).

45 PAVYZDYS

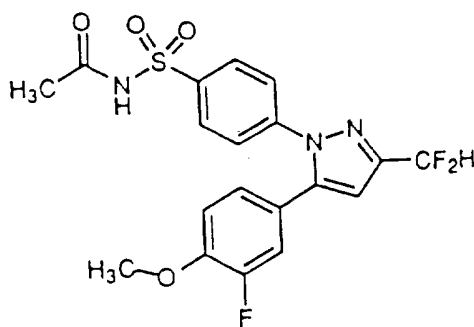


5

- 10 **N-[[4-[6-Fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-3-(trifluormetil)-[2]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druska**

Lyd. temp. 183-191,1 °C. ¹H BMR (CD₃OD/300 MHz) 8,06 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,9 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,6 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,11
15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

46 PAVYZDYS



20

25

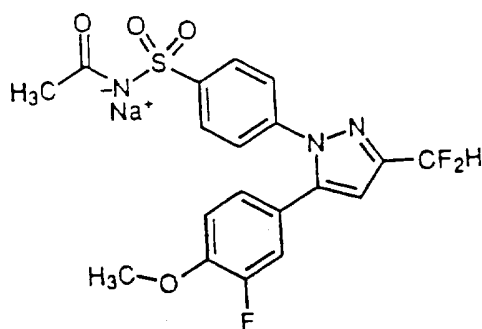
- N-[[4-[3-(Difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas**

Lyd. temp. 173-175 °C. ¹H BMR (acetona-d₆/300 MHz) 8,1 (d, 2H, J =
30 8,9 Hz), 7,6 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,2-6,8 (m, 6H), 3,9 (s, 3H). Analizės duomenys:

LT 4586 B

apskaičiuota $C_{19}H_{16}N_3F_3O_4S$: C 51,94; H 3,67; N 9,56; rasta: C 51,80; H 3,72; N 9,47.

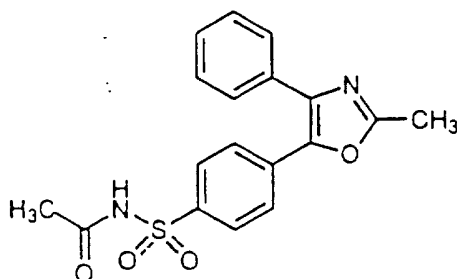
47 PAVYZDYS



N-[[4-[3-(Difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido natrio druska

Lyd. temp. 140,1-146,0 °C. 1H BMR (D_2O /300 MHz) 7,7 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,2 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,9-6,6 (m, 5H), 3,7 (s, 3H), 1,8 (s, 3H). Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{19}H_{15}N_3F_3O_4SNa + 3,06\% H_2O$: C 47,95; H 3,52; N 8,83; rasta: C 47,94; H 3,42; N 8,78.

48 PAVYZDYS



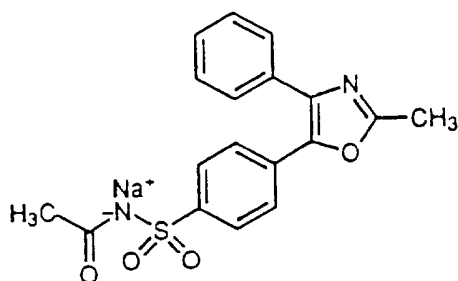
N-[[4-(2-metil-4-feniloksazol-5-il)fenil]sulfonil]acetamidas

Lyd. temp. 220,7-221,0 °C. ^1H BMR (acetonas- d_6 /300 MHz) 8,0 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,8 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,0 (s, 3H). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 60,66; H 4,53; N 7,86; rasta: C 60,54; H 4,56; N 7,90.

5

49 PAVYZDYS

10



15

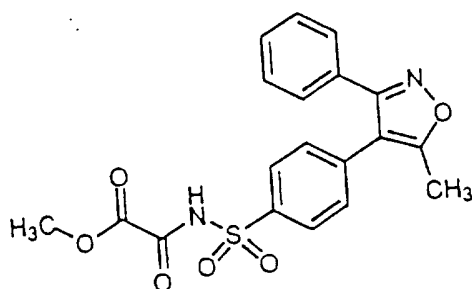
N-[[4-(2-Metil-4-feniloksazol-5-il)fenil]sulfonil]acetamido
natrio druska

20

Lyd. temp. 259,9-260,0 °C. ^1H BMR (D_2O /300 MHz) 7,6 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,4 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,3 (m, 5H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (s, 3H). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa} + 5,94\% \text{H}_2\text{O}$: C 53,74; H 4,42; N 6,96; rasta: C 53,73; H 4,28; N 6,94.

25

50 PAVYZDYS

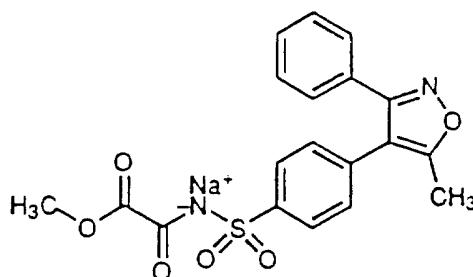


30

**Metil[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-
oksoacetatas**

Lyd. temp. 171,1-172,3 °C. ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 9,4 (pl. s, 1H), 8,1 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,4-7,2 (m, 7H), 7,6 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,5 (s, 3H). Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₉H₁₆N₂O₆S: C 56,99; H 4,03; N 7,00; rasta: C 56,74; H 3,96; N 6,94.

51 PAVYZDYS

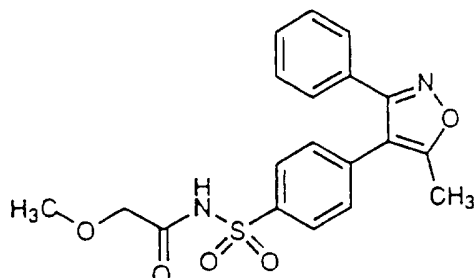


**Metil[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-
oksoacetato natrio druska**

Lyd. temp. 146,0-151,8 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆/300 MHz) 7,8-7,7 (m, 2H), 7,5-7,2 (m, 7H), 3,5 (s, 3H), 2,5 (s, 3H). Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₉H₁₅N₂O₆SNa + 3,22% H₂O: C 52,29; H 3,82; N 6,42; rasta: C 52,28; H 3,77; N 6,44.

52 PAVYZDYS

5



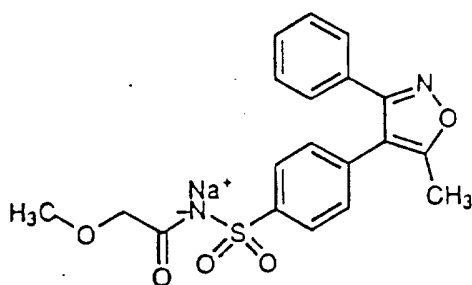
10

**2-Metoksi-N[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]-
acetamidas**

Lyd. temp. 123,9-125,3 °C. ¹H BMR (acetonas-d₆/300 MHz) 8,0 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,5 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,5-7,4 (m, 5H), 4,0 (s, 2H), 3,4 (s, 3H), 2,5 (s, 3H). Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₉H₁₈N₂O₅S: C 59,06; H 4,70; N 7,25; 15 rasta: C 59,14; H 4,73; N 7,25.

53 PAVYZDYS

20

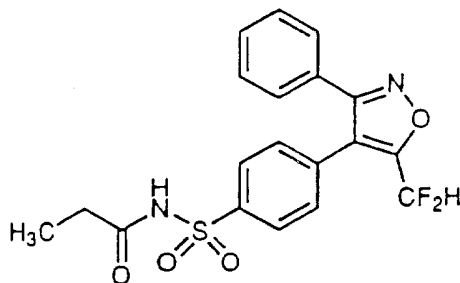


25

**2-Metoksi-N[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]-
acetamido natrio druska**

Lyd. temp. 276,9-277,9 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆/300 MHz) 7,7 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H). 30 FABHRMS m/z 409,0848 (M⁺H, apskaičiuota: 409,0851).

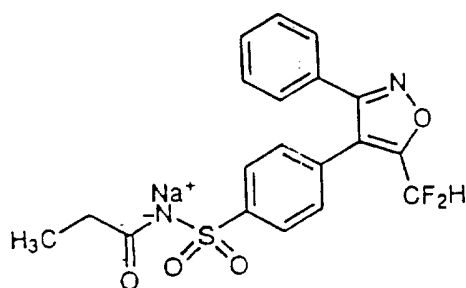
54 PAVYZDYS



N-[[4-[5-Difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-
propanamidas

Lyd. temp. 136,9-141,0 °C. ¹H BMR (acetonas-d₆/300 MHz) 10,7 (pl. s, 1H), 8,1 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,6 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,6-7,4 (m, 5H), 7,2 (t, 1H, J = 52,2 Hz), 2,4 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,0 (t, 3H, J = 7,5 Hz). Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₉H₁₆F₂O₄S: C 56,15; H 3,97; N 6,89; rasta: C 56,10; H 3,93; N 6,81.

55 PAVYZDYS



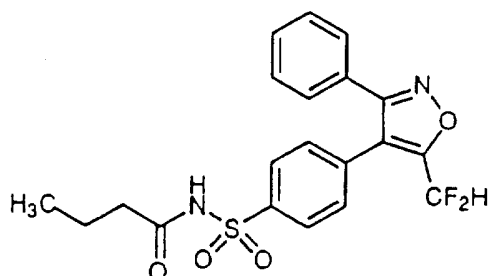
N-[[4-[5-Difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-
propanamido natrio druska

Lyd. temp. 287,8-293,6 °C. ^1H BMR (DMSO- d_6 /300 MHz) 7,7 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,5-7,1 (m, 8H), 1,9 (dd, 2H, $J = 7,5$ Hz), 0,8 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}_2\text{NaO}_4\text{S} + 2,04\% \text{H}_2\text{O}$: C 52,17; H 3,63; N 6,45; rasta: 52,18; H 3,69; N 6,41.

5

56 PAVYZDYS

10



15

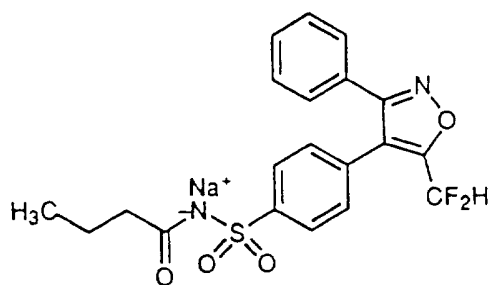
**N-[[4-[5-Difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonyl]-
butanamidas**

Lyd. temp. 154,9-155,9 °C. ^1H BMR (acetonas- d_6 /300 MHz) 10,7 (pl. s, 1H), 8,1 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,6 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,6-7,4 (m, 5H), 7,2 (t, 1H, $J = 51,9$ Hz), 2,3 (dd, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,6 (m, 2H), 0,8 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 57,14; H 4,32; N 6,66; rasta: C 57,18; H 4,37; N 6,65.

20

57 PAVYZDYS

25

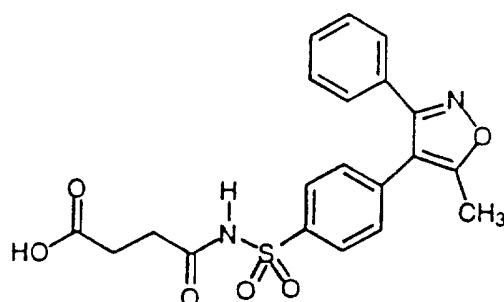


30

**N-[[4-[5-Difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-
butanamido natrio druska**

Lyd. temp. 281,7-286,3 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆/300 MHz) 7,7 (d, 2H, J = 8,1 MHz), 7,6-7,1 (m, 8H), 1,9 (dd, 2H, J = 7,2 Hz), 1,4 (m, 2H), 0,7 (t, 3H, J = 7,5 Hz). Analizės duomenys: apskaičiuota C₂₀H₁₇N₂F₂NaO₄S + 2,25 % H₂O: C 53,07; H 3,96; N 6,17; rasta: C 53,08; H 4,04; N 6,19.

58 PAVYZDYS



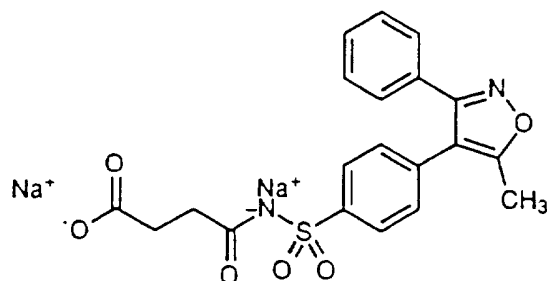
**N-[[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-
4-oksobutano rūgštis**

Lyd. temp. 158,4-165,4 °C ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 8,04 (m, 2H, J = 8,7 Hz), 7,45-7,25 (m, 7H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,51 (s, 3H). FABLRMS m/z 415 (M⁺H). FABHRMS m/z 415,0958 (M⁺H, apskaičiuota: 415,0964). Analizės duomenys: apskaičiuota C₂₀H₁₈N₂O₆S : C 57,96; H 4,38; N 6,76; rasta: C 57,71; H 4,81; N 6,67.

59 PAVYZDYS

**N-[[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-
4-oksobutano rūgšties dinatrio druska**

5

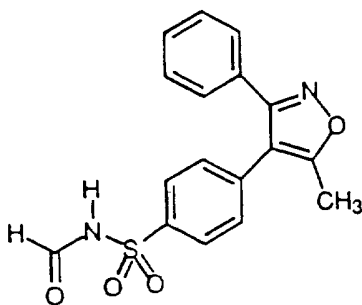


10 Lyd. temp. > 300 °C. ^1H BMR ($\text{D}_2\text{O}/300\text{ MHz}$) 7,68 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,39-7,20 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 2,33-2,15 (m, 4H). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}_2$. 0,95 H_2O : C 50,53; H 3,79; N 5,89; rasta: C 50,52; H 3,82; N 5,89.

15

60 PAVYZDYS

20



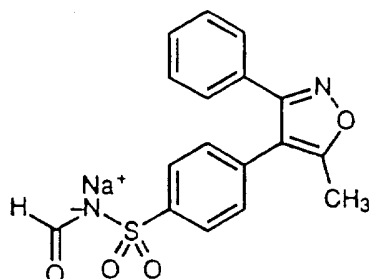
N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]formamidas

25

Lyd. temp. 111-122 °C. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 8,69 (pl. s, 1H), 7,92 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,48-7,31 (m, 7H), 2,52 (s, 3H). FABLRMS m/z 343 (M^+H). FABHRMS m/z 343,0753 (M^+H , apskaičiuota: 343,0753). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 59,64; H 4,12; N 8,18; rasta: C 59,59; H 4,17; N 8,07.

30

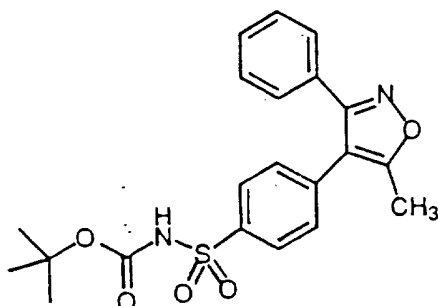
61 PAVYZDYS



10 **N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)]fenil]sulfonil]formamido
natrio druska**

Lyd. temp. 198-204 °C. ¹H BMR (D₂O/300 MHz) 8,57(s, 1H), 7,64 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,38-7,13 (m, 7H), 2,31 (s, 3H). FABLRMS m/z 365 (M⁺H).
 15 FABHRMS m/z 365,0565 (M⁺H, apskaičiuota: 365,0572). Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₇H₁₃N₂O₄Na. 0,73 EtOH · 0,51 H₂O : C 54,46; H 4,55; N 6,88; rasta: C 54,46; H 4,44; N 6,74.

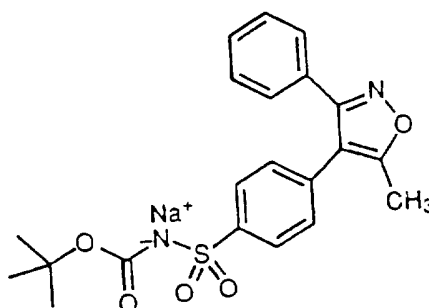
62 PAVYZDYS



20
25 **1,1-Dimetiletil-N[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)]fenil]sulfonil]-
karbamatas**

Lyd. temp. 168-171 °C. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 8,01 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,51 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). FABLRMS m/z 415 (M^+H). FABHRMS m/z 415,1337 (M^+H , apskaičiuota: 415,1328). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 60,86; H 5,35; N 6,76; rasta: C 60,79; H 5,40; N 6,75.

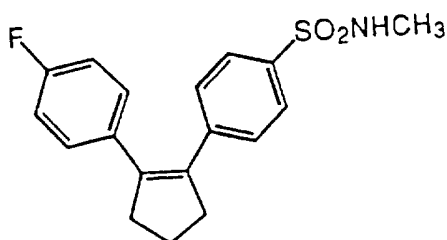
63 PAVYZDYS



**1,1-Dimetiletil-N[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]-
karbamato natrio druska**

Lyd. temp. 241-243 °C. ^1H BMR ($\text{D}_2\text{O}/300\text{ MHz}$) 7,67 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,42-7,17 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 1,11 (s, 9H). FABLMRS (M^+H) m/z 437. FABHRMS m/z 437,1171 (M^+H , apskaičiuota: 437,1147). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$. 0,96 H_2O : C 55,52; H 5,10; N 6,17; rasta: C 55,50; H 5,06; N 6,29.

64 PAVYZDYS



LT 4586 B

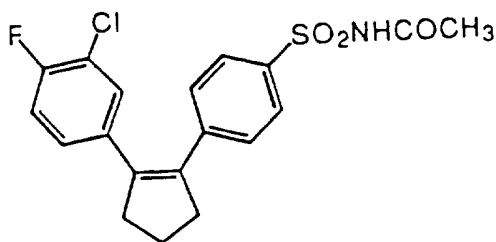
**4-[2-(4-Fluorfenil)ciklopenten-1-il]-N-metilbenzen-
sulfonamidas**

Lyd. temp. 121-122 °C. ¹H BMR (CDCl₃) δ 2,08 (p, J = 9 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,91 (t, J = 9 Hz, 4H), 4,24 (pl. s, 1H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (FAB) m/z 332 (M+H)⁺.
Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₈H₁₈NO₂SF: C 65,24; H 5,47; N 4,23; rasta: C 65,02; H 5,69; N 4,20.

10

65 PAVYZDYS

15



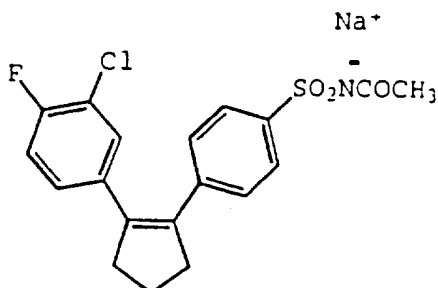
20

**N-[[4-[2-(3-Chlor-4-fluorfenil)ciklopenten-1-
il]fenil]sulfonil]acetamidas**

Lyd. temp. 127-129 °C. ¹H BMR (CDCl₃) δ 2,03-2,14 (m, 5H), 2,84-2,95 (m, 4H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (pl. s, 1H). MS (FAB) m/z 394 (M+H)⁺. HRMS apskaičiuota: (M+H) 394,0680; rasta: 394,0630. Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₉H₁₇NCIF₃O₃S & 0,49 H₂O: C 56,68; H 4,50; N 3,48; rasta: C 56,65; H 4,39; N 3,74.

30

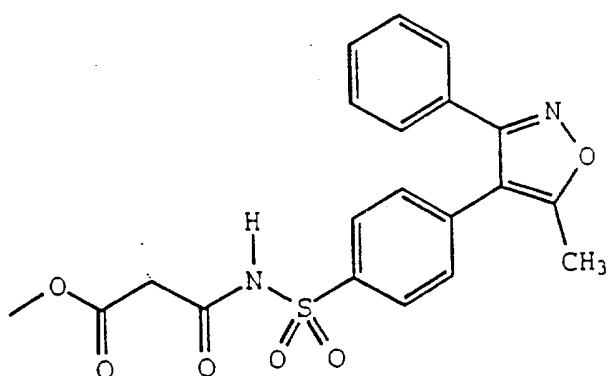
66 PAVYZDYS



N-[[4-[2-(3-Chlor-4-fluorfenil)ciklopenten-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamido natrio druska

Lyd. temp. > 180 °C. ^1H BMR (D_2O) δ 1,77 (s, 3H), 1,90 (p, $J = 8$ Hz, 2H), 2,67-2,78 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8$ Hz, 2H). Analizės duomenys: apskaičiuota ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NClFO}_3\text{SNa}$ & 0,15 NaOH & 0,85 H_2O): C 52,21; H 4,12; N 3,20; Na 6,03; rasta: C 52,20; H 4,02; N 3,22; Na 6,02.

67 PAVYZDYS



Metil-3-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-3-
oksopropanoatas

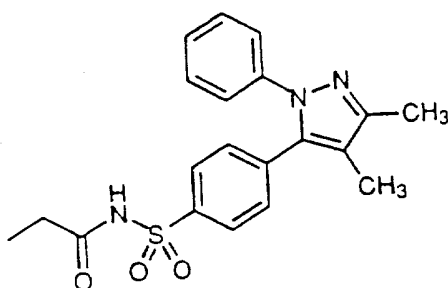
LT 4586 B

^1H BMR (acetonas- d_6 /300 MHz) 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,40-7,39 (m, 5H), 3,64 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,53 (s, 3H). FABLRMS m/z 415 (M^+H).

5

68 PAVYZDYS

10



N-[[4-[3,4-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il]fenil]sulfonil]-
propanamidas

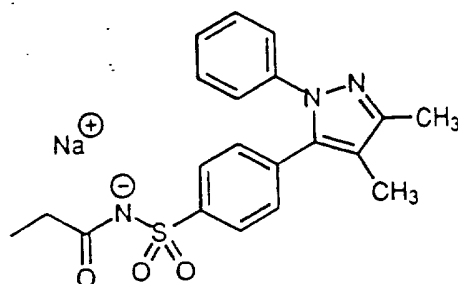
15

Lyd. temp. 187,4-188,7 °C. ^1H BMR (acetonas- d_6 /300 MHz) 8,0 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 62,64; H 5,52; N 10,96; rasta:
C 62,83; H 5,61; N 10,90.

20

69 PAVYZDYS

25

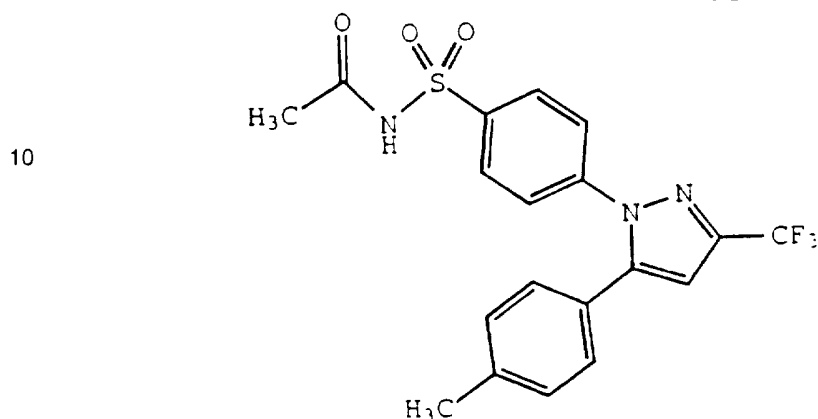


30

**N-[[4-[3,4-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il]fenil]sulfonil]-
propanamido natrio druska**

Lyd. temp. 264,0-267,6 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆/300 MHz) 7,68 (d, 2H, J =
5 8,4 Hz), 7,25 (m, 3H), 7,11 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

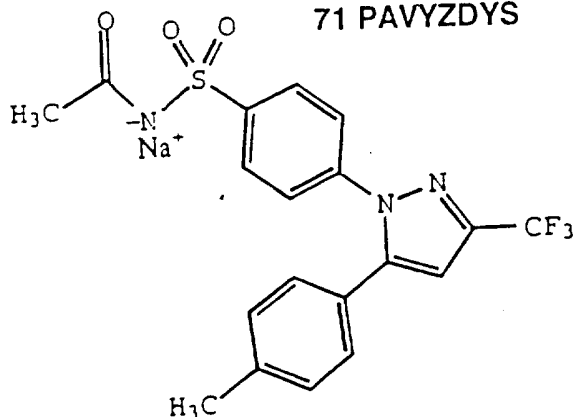
70 PAVYZDYS



**N-[[4-[5-(4-Metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas**

4-[5-(4-Metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamidas
20 (0,60 g, 1,57 mmol) kaitinama su grįžtamu šaldytuvu 2 ml acetilo chlorido ir 2 ml
acto rūgšties 2 val. Papildomai pridedama 2 ml acetilo chlorido ir mišinys
virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 5 val. Mišinys atšaldomas ir
sukoncentruojamas. Perkristalinius iš eterio/heksano mišinio gauna produktą
baltos kietos medžiagos pavidale. Analizės duomenys: apskaičiuota
25 C₁₉H₁₆N₃O₃SF₃: C 53,90; H 3,81; N 9,92; S 7,57; rasta: C 54,04; H 3,80; N 9,93;
S 7,66.

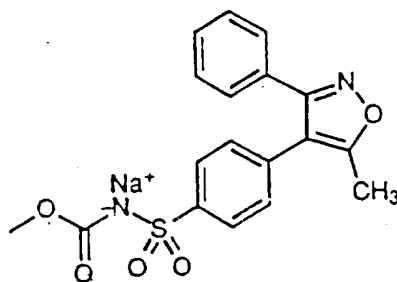
71 PAVYZDYS



N-[[4-[5-(4-Metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas

Į 300 mg (0,71 mmol) N-[[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamido (70 pavyzdys) 4 ml EtOH pridedama 40 µl 50 % NaOH (0,76 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val.
Sukoncentravus gauna natrio druską baltos kietos medžiagos pavidale.

72 PAVYZDYS

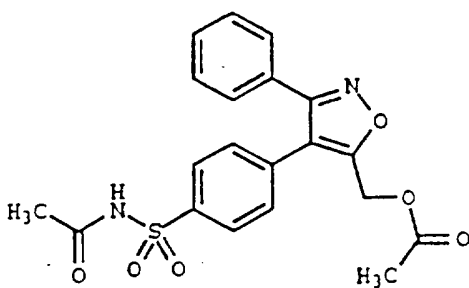


Metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamato
natrio druska

4-[5-metil-3-(fenil)izoksazol-4-il]benzensulfonamido (1,920 g, 6,11 mmol)
tirpalas 40 ml THF kambario temperatūroje veikiamas metilchlorformiatu (1,16

ml, 1,38 g, 14,60 mmol), po to 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) (2,80 ml, 2,79 g, 18,33 mmol). Po 48 val. Susidaręs mišinys paskirstomas tarp etilo acetato ir KHSO_4 tirpalo. Organinė fazė praplaunama sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinama MgSO_4 , filtruojama ir, sukaoncentravus vakuume, gauna gelsvą skaidrią alyvą. Ši alyva išgryninama praleidžiant per dvi staigiosios chromatografijos kolonėles (pirmas eliuentas - heksanas:etilo acetatas 1:, antras eliuentas - CH_2Cl_2 su THF), ir gauna negryną junginį, kuris tinka naudojimui be tolesnio gryninimo. Negrynas junginys ištirpinamas 8 ml chloroformo ir veikiamas 2 ml sotaus vandeninio NaHCO_3 . Kristalinis kietas produktas atskiriamas filtruojant, gauna gryną gruską adatų formos kristalų pavidale (0,607 g, 25 %). Lyd. temp. 267,4-275,0 °C. ^1H BMR ($\text{D}_2\text{O}/300$ MHz) 7,68 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,39-7,12 (m, 7H), 3,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). FABLRMS m/z 401 (M^+Li). FABHRMS m/z 395,0675 (M^+H , apskaičiuota: 395,0678). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa} \cdot 3,66 \text{ H}_2\text{O}$: C 46,96; H 4,89; N 6,09; rasta: C 46,91; H 4,40; N 6,00.

73 PAVYZDYS



N-[[4-[5-Acetoksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas

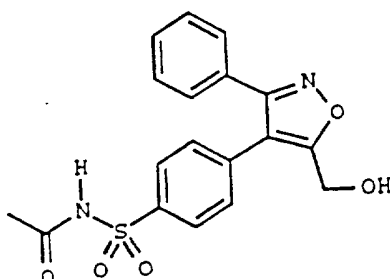
4-[5-Hidroksimetil-3-(fenil)izoksazol-4-il]benzensulfonamido (1,51 g, 4,56 mmol) suspensija 60 ml dichlormetano veikiamą acto rūgšties anhidridu (1,30

ml, 1,40 g, 13,69 mmol), trietilaminu (1,90 ml, 1,40 g, 13,70 mmol) ir dimetilamino piridinu (0,056 g, 0,46 mmol). Per 5 min. Mišinys pasidaro homogeniškas, ir maišymas tęsiamas 40 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas 1 N KHSO₄, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas

5 MgSO₄, flitruojamas ir koncentruojamas vakuume; gauna N-[[4-[5-acetoksimetil-3-fenilizoksazol-4-ilfenil]sulfonil]acetamidą (1,67 g, 88 %). Lyd. temp. 137-139 °C. ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 8,58 (pl s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 8,47 Hz), 7,47-7,34 (m, 7H), 5,17 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). FABLRMS m/z 421 (M⁺Li). FABHRMS m/z 415,0953 (M⁺H, C₂₀H₁₉N₂O₆S apskaičiuota:

10 415,0964).

74 PAVYZDYS



20

**N-[[4-[5-Hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas**

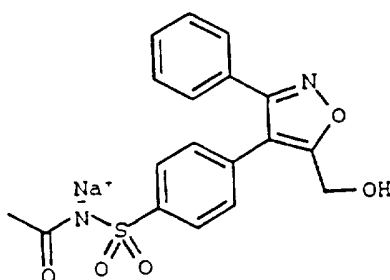
N-[[4-[5-Acetoksimetil-3-fenilizoksazol-4-ilfenil]sulfonil]acetamido (73

25 pavyzdys) (0,867 g, 2,09 mmol) tirpalas metanolyje veikiamas natrio hidroksidu. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume, ištirpinamas vandenyje ir, atsargiai parūgštinus 1 N HCl, gaunama kieta medžiaga. Kieta medžiaga ištirpinama etilo acetate, praplaunama sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinama MgSO₄, nufiltruojama ir, sukonzentravus vakuume, gauna N-[[4-[5-

30 Hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-acetamidą (0,513 g, 66 %)

geltonos porėtos medžiagos pavidale, kurios grynumas yra pakankamas, kad būtų naudojama be tolesnio išgryninimo. Lyd. temp. 94-103 °C. ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 8,18 (pl. s, 1H), 7,09 (d, 2H, J = 10,08 Hz), 7,47-7,35 (m, 7H), 4,78 (s, 2H), 2,23 (pl. s, 1H), 2,11 (s, 3H). FABLRMS m/z 373 (M+H). FABHRMS m/z 373,0876 (M+H, apskaičiuota: 373,0858). Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₈H₁₆N₂O₅S₁: C 58,06; H 4,33; N 7,52; rasta: C 57,73, H 4,70, N 7,07.

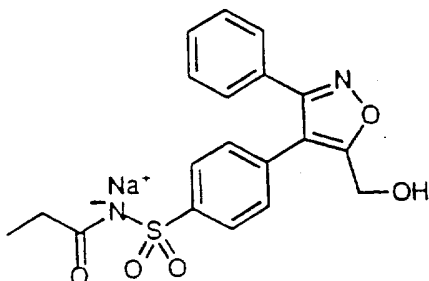
75 PAVYZDYS



**N-[[4-[5-Hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-
acetamido natrio druska**

N-[[4-[5-Hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamido (74 pavyzdys) (0,468 g, 1,26 mmol) tirpalas metanolyje veikiamas NaOH tirpalu (0,50 ml, 2,50 N tirpalas, 1,26 mmol). Po 5 minučių tirpalas sukonzentruojamas vakuume ir gauna N-[[4-[5-hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-acetamido natrio druską (0,462 g, 93 %) rusvos porėtos medžiagos pavidale. ¹H BMR (D₂O/300 MHz) 7,68 (d, 2H, J = 8,46 Hz), 7,39-7,23 (m, 7H), 4,60 (s, 2H), 1,79 (s, 3H). FABLRMS m/z 395 (M+Na).

76 PAVYZDYS



**N-[[4-[5-Hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-
propanamido natrio druska**

1 stadija: N-[[4-[5-propoksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamido gavimas.

4-[5-Hidroksimetil-3-(fenil)izoksazol-4-il]benzensulfonamido (0,314 g, 0,947 mmol) suspensija THF veikiama propano rūgšties anhidridu (0,36 ml, 0,37 g, 2,846 mmol), trietilaminu (0,40 ml, 0,29 g, 2,85 mmol) ir dimetilaminopiridinu (0,025 g, 0,205 mmol). Susidaręs tirpalas maišomas 24 valandas. Nevalytas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas KHSO₄, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas MgSO₄, filtruojamas ir sukonzentruojamas vakuume. Susidaręs produktas gryninamas staigosios chromatografijos kolonėlėje, eluentu naudojant heksaną/etilo acetatą (1:1). Sukonzentravus tinkamas frakcijas gauna N-[[4-[5-propoksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidą (0,33 g, 79 %) skaidrios rudos alyvos pavidale, kuri yra pakankamo grynumo naudoti ją kitoje stadijoje.

2 stadija: N-[[4-[5-Hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamido gavimas.

N-[[4-[5-Propoksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidas (1 stadija) ištirpinamas metanolyje ir maišant pridedama NaOH tirpalo (0,89 ml 2,5

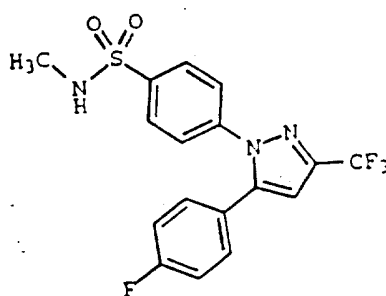
LT 4586 B

N tirpalo, 2,24 mmol). Po 12 valandų reakcijos mišinys parūgštinamas 1 N HCl tirpalu ir ekstrahuojamas dichlormetano ir etilo acetato mišiniu. Sujungtos organinės fazės džiovinamos $MgSO_4$, nufiltruojamos ir sukonzentruojamos vakuume, gauna N-[[4-[5-hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]-propanamidą (0,238 g, 83 %), pakankamai gryną nauditi kitoje stadijoje.

3 stadija: N-[[4-[5-Hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamido natrio druskos gavimas.

N-[[4-[5-Hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidas (2 stadija) ištirpinamas metanolyje ir veikiamas NaOH tirpalu (1,23 ml 0,50 N tirpalo, 0,62 mmol). Susidaręs tirpalas koncentruojamas vakuume. Gauta alyva praskiedžiama vandeniu ir sukonzentruojama giliame vakuume; gauna -[[4-[5-hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamido natrio druską (0,195 mg, 64 %) rusvos porėtos medžiagos pavidale. Lyd. temp. 153,5-157,1 °C. 1H BMR (D_2O /300 MHz) 7,68 (d, 2H, $J = 8,46$ Hz), 7,39-7,15 (m, 7H), 4,59 (s, 2H), 2,04 (kv, 2H, $J = 7,66$ Hz), 0,86 (t, 3H, $J = 7,66$ Hz).

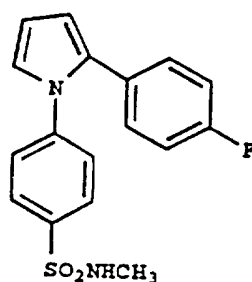
77 PAVYZDYS



4-[5-(4-Fluorfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]-N-metilbenzen-sulfonamidas

Į 4-[5-(4-fluorfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamido (100 mg, 0,26 mmol) tirpalą DMSO (2 ml) pridedama natrio hidrido (6 mg, 0,26 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1,5 val. kambario temperatūroje. Į šį mišinį pridedama metilo jodido (0,025 ml, 0,4 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu (15 ml) ir praplaunamas vandeniu (3x10 ml). Organinės fazės sujungiamos, džiovinamos Na₂SO₄ ir sukonzentruojamos. Liekana chromatografuojama (eliuentas - heksana:etilo acetatas 3:1), gauna dervos pavidalo monometilsulfonamidą (22 mg, 21 %). Apskaičiuota molekulinė masė C₁₇H₁₃F₄N₃O₂S: 399,0664. Rasta: 399,0662.

78 PAVYZDYS



4-[2-(4-Fluorfenil)-1H-pirol-1-il]-N-metilbenzen-sulfonamidas

1 stadija: 5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolio gavimas.

5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolis susintetintas pagal literatūroje aprašytą metodiką (*J. Org. Chem.* 57, 2195, 1992).

2 stadija: 5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolio gavimas.

Į oksalilo chlorido tirpalą (5,5 ml, 63,2 mmol) metileno chloride (25 ml) - 78 °C temperatūroje pridedama DMSO (10,2 ml, 0,14 mol). Pamaišius 15 min.,

per 10 min. Sudedamas 5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolio (1 stadija) tirpalas metileno chloride (100 ml). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to pridedama trietilamino (40 ml, 0,2 mol). Pamašius -70 °C temperatūroje 1 val., reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma dar 2 val.

5 Reakcija nutraukiama vandeniu; ekstrahuojama metileno chloridu. Organinės frakcijos praplaunamos vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir sočiu natrio chlorido tirpalu. Išdžiovinus MgSO_4 , nufiltravus ir sukonzentravus, nevalytas produktas chromatografuojamas (silikagelis, heksanas/etilo acetatas 7/3), gauna 5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolį (6,1 g, 61 %) bespalvio skysčio

10 pavidale. Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C 61,48, H 9,40. Rasta: C 61,46, H 9,24.

3 stadija: α -(4-fluorfenil)-5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolio gavimas.

4-Fluorfenilmagnio bromidą (8,7 ml, 2 M tirpalas eteryje, 17,44 mmol) -70

15 °C temperatūroje sudeda į 5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolio (2 g, 11,62 mmol) (2 stadija) tirpalą THF (50 ml). Pamašius -70 °C temperatūroje 2 val., reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas per naktį. Reakcija nutraukiama vandeniu ir mišinys ekstrahuojamas etilo acetatu. Organinės frakcijos sujungiamos ir praplaunamos iš pradžių vandeniu, po to

20 sočiu natrio chlorido tirpalu. Išdžiovinus MgSO_4 , nufiltravus ir sukonzentravus, negrynas produktas (3,5 g) chromatografuojamas ir gauna α -(4-fluorfenil)-5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolį (2,73 g) baltos kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. (DSC) 84°C. Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FO}_3$: C 67,14; H 7,89; rasta: C 67,18; H 7,98.

25

4 stadija: 3-(5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-il)-1-(4-fluorfenil)propan-1-ono gavimas.

Į α -(4-fluorfenil)-5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-propanolio (3 stadija) (2,6 g, 10,7 mmol) tirpalą metileno chloride (100 ml) pridedama piridinio chlorchromato (3,5 g, 16,05 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 3 val., reakcijos mišinys

30 praskiedžiamas eteriu ir praleidžiamas per trumpą silikagelio kolonėlę. Kolonėlė

išplaunama eteriu, frakcijos su 3-(5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-il)-1-(4-fluorfenil)propan-1-onu apjungiamos ir sukonzentruojamos (2,2 g, 85 %). Lyd. temp. (DSC) 65 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{15}H_{19}FO_3$: C 67,65; H 7,19; rasta: C 67,21; H 7,43.

5

5 stadija: N-metil-4-nitrobenzensulfonamido gavimas.

[4-nitrobenzensulfonilchlorido (5 g, 22,56 mmol) suspensiją eteryje (250 ml) prideda metilamino (5 ml, 40 % vandeninis tirpalas, 56,4 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 16 val. reakcijos mišinys sukonzentruojamas nugarinant tirpiklį, o liekana vėl suspenduojama metileno chloride. Praplovus 2 N HCl ir sočiu natrio chlorido tirpalu, organinės frakcijos išdžiovinamos $MgSO_4$, nufiltruojamos ir sukonzentruojamos, gauna N-metil-4-nitrobenzensulfonamidą (4,8 g, 98 %). Lyd. temp. (DSC) 109 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_7H_8N_2O_4S$: C 38,89; H 3,73; N 12,96; rasta: C 38,83; H 3,72 N 12,96.

15

6 stadija: 4-[N-metilaminosulfonil]anilino gavimas.

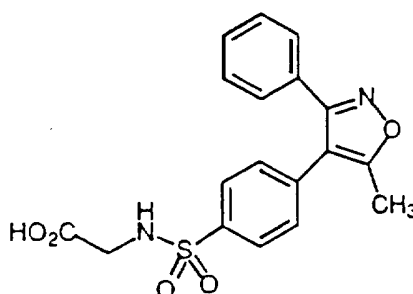
[N-metil-4-nitrobenzensulfonamido (5 stadija) (4,8 g, 22,2 mmol) tirpalą metanolyje (100 ml) sudedamas Renėjaus nikelis metanolyje. Reakcijos mišinys prapučiamas azotu ir vandeniliu keletą kartų, ir palaikomas vandenilio slėgis 5 psi. Pamašius 25 °C temperatūroje apie 20 val., reakcijos aparatūra išsandarinama ir prapučiama azotu. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukonzentruojamas nugarinant tirpiklį. Gautas baltos kietos medžiagos pavidalo 4-[N-metilaminosulfonil]anilinas naudojamas kitoje stadijoje be papildomo gryninimo. Lyd. temp. (DSC): 138 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $C_7H_{10}N_2O_2S \cdot 0,25 H_2O$: C 44,08; H 5,55; N 14,69; rasta: C 43,83; H 5,39; N 14,81.

25

7 stadija: 4-[2-(4-fluorfenil)-1H-pirol-1-il]-N-metilbenzensulfonamido gavimas.

Mišinys iš 3-(5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-il)-1-(4-fluorfenil)propan-1-ono (4 stadija) (400 mg, 1,5 mmol), 4-[N-metilaminosulfonyl]anilino (6 stadija) (308 mg, 1,65 mmol) ir p-toluensulfonogės (40 mg) toluene (80 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 48 val. Po to reakcijos mišinys atšaldomas, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas gelsvas kietas produktas (760 mg) chromatografuojamas (silikagelis, heksanas/etilo acetatas 7/3) ir gauna 4-[2-(4-fluorfenil)-1H-pirol-1-il]-N-metilbenzensulfonamidą (198 mg, 40 %) baltos kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. (DSC) 174 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₇H₁₅N₂FO₂S 0,25 H₂O: C 60,97; H 4,67; N 8,37; rasta: C 60,86; H 4,56; N 8,01.

79 PAVYZDYS



N-[[4-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenilsulfonyl]glicinas

1 stadija: N-acetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonyl]glicino etilo esterio gavimas.

Į maišomą N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonyl]acetamido (39 pavyzdys) (0,612 g, 1,72 mmol) tirpalą dichlorethane sudedamas etilo bromacetatas (0,20 ml, 0,29 g, 1,72 mmol) ir Et₃N (0,26 ml, 0,19 g, 1,89 mmol). Po 7 dienų pagal plonasluoksnės chromatografijos duomenis reakcija buvo vis dar nepasibaigusi. Pridėta papildomai etilo bromacetato (0,20 ml, 0,29 g, 1,72 mmol) ir Et₃N (0,26 ml, 0,19 g, 1,89 mmol) ir reakcijos mišinys maišytas dar 6

dienas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas dichlormetanu, praplaunamas KHSO_4 tirpalu, NaHCO_3 tirpalu, sočiu NaCl tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir, sukongcentravus vakuumė, gauna skaidrią alyvą. Ši alyva gryninama staigiaja chromatografija ir gauna N-acetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino etilo esterį, skaidrios bespalvės alyvos pavidale, tinkamo grynumo naudoti kitoje stadijoje. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 8,03 (d, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 7,47-7,27 (m, 9H), 4,61 (s, 2H), 4,21 (kv, 2H, $J = 7,1\text{ Hz}$), 2,51 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1\text{ Hz}$). FABLRMS m/z 443 (M^+H). FABHRMS m/z 442,1201 (M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ apskaičiuota: 442,1199).

10

2 stadija: N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino gavimas.

I maišomą N-acetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino etilo esterio (1 stadija) (0,24 g, 0,54 mmol) tirpalą metanolyje sudedama $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,06 g, 1,36 mmol) vandenyje. Po 5 dienų reakcija būna pasibaigusi, ir tirpikliai nugarinami vakuumė. Susidariusi pusiau kieta medžiaga buvo paskirstyta tarp etilo acetato ir 1 N KHSO_4 tirpalo. Etilo acetato fazė išdžiovinama MgSO_4 , nufiltruojama, sukongcentruojama vakuumė ir gauna N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]gliciną (0,139 g, 69 %) baltų miltelių pavidale. Lyd. temp. 242-248 °C. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$ su $\text{DMSO}-d_6$) 7,76 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,19 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 6,35 (t, 1H, $J = 5,4\text{ Hz}$), 3,63 (d, 2H, $J = 5,4\text{ Hz}$), 2,39 (s, 3H). FABLRMS m/z 373 (M^+H). FABHRMS m/z 372,0786 (M^+ , apskaičiuota: 372,0780). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 58,06; H 4,33; N 7,52; rasta: C 58,09; H 4,44; N 7,45.

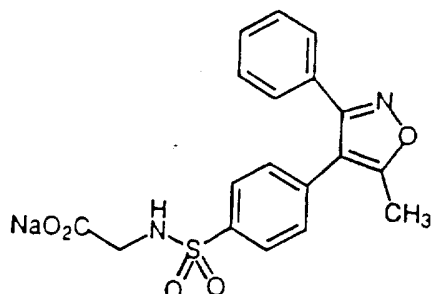
25

80 PAVYZDYS

N-[[-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino
natrio druska

30

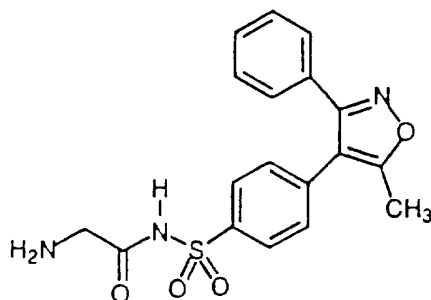
80 PAVYZDYS



N-[-(5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino
natrio druska

[N-[-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicino (79 pavyzdys)
(0,095 g, 0,255 mmol) tirpalą EtOH pridedama 0,5022 N NaOH (0,58 ml, 0,29
mmol). Tirpalas sukonzentruojamas vakuumu ir gauna norimą druską (0,100 g,
100 %) baltų miltelių pavidale. Lyd. temp. 216 °C (skyla). ¹H BMR (D₂O/300
MHz) 7,66 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,42-7,15 (m, 7H), 3,36 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).
FABLRMS m/z 395 (M⁺H). FABHRMS m/z 395,0707 (M⁺H, apskaičiuota:
395,0678). Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₈H₁₅N₂O₅Na·1,55 H₂O: C
51,19; H 4,32; N 6,63; rasta: C 51,18; H 4,20; N 6,56.

81 PAVYZDYS



2-Amino-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas

1 stadija: 1,1-dimetiletil-N-[2-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]-amino]-2-oksoetil]karbamato gavimas

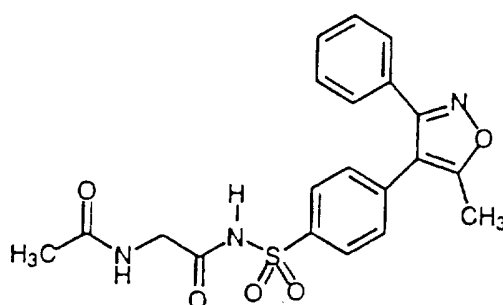
5 Mišinys iš 4-[5-metil-3-(fenil)izoksazol-4-il]benzensulfonamido (15,0 g, 47,7 mmol), N-t-boc-glicino N-hidroksisukcinimido esterio (13,0 g, 47,7 mmol) ir 1,8-diazobiciklo[4.3.0]undec-7-eno (14,5 g, 95,4 mmol) maišomas 1 valandą tetrahidrofurane kambario temperatūroje. Papildomai pridedama N-t-boc-glicino N-hidroksisukcinimido esterio (1,3 g, 4,7 mmol) ir tirpalas dar maišomas 2
10 valandas. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, o nuosėdos užpilamos etilo acetatu. Etilo acetatas perplaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu vandeniniu NaHCO₃, džiovinamas bevandeniu Na₂SO₄, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas vakuume, gaunant norimą amidą skaidrios stikliškos kietos medžiagos pavidalu (6,5 g, 75 %). Lyd. temp. 160,2-162,0 °C. ¹H BMR
15 (CDCl₃/300 MHz) 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,44-7,33 (m, 5H), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,24 (pl. s, 1H), 3,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). FABLRMS m/z 472 (M+H). Analizės duomenys: apskaičiuota C₂₃H₂₅N₃O₅S · 0,18 H₂O: C 58,19; H 5,38; N 8,85; rasta: C 58,22; H 5,73; N 8,92.

20 2 stadija: 2-amino-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamido gavimas

1 stadijoje gautas amidas (16,2 g, 34,3 mmol) ištirpinamas dichlormetane. Per tirpalą kambario temperatūroje 30 minučių leidžiama bevandenė HCl. Tirpalas maišomas 1 valandą, po to tirpiklis nugarinamas
25 sumažintame slėgyje. Susidariusios nuosėdos ištirpinamos vandenyje, kuriame pradeda susidaryti kristalai. Tirpalas maišomas 3 valandas, o kristalai atskiriami nufiltravus vakuume. Produktas išdžiovinamas vakuume (25 °C/15 mm Hg, 4 dienos) (9,4 g, 73 %). Lyd. temp. 230,7-234,7 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆/300 MHz)
30 7,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,70-7,60 (pl. s, 3H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,23 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,24 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). FABLRMS m/z 372 (M+H). Analizės

duomenys: apskaičiuota $C_{18}H_{17}N_3O_4S \cdot 0,30 H_2O$: C 57,37; H 4,71; N 11,15;
rasta: C 57,37; H 4,70; N 11,12.

82 PAVYZDYS

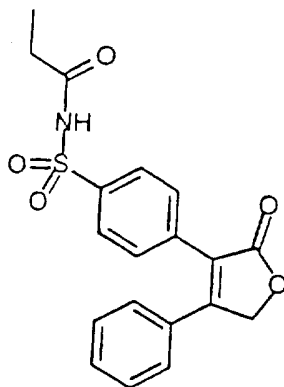


2-(Acetilamino)-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]-
acetamidas

15

2-Amino-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas (81 pavyzdys) (4,08 g, 10,9 mmol) kambario temperatūroje maišomas acetonitrile. Pridedama trietilamino (3,03 g, 30,0 mmol) ir acto rūgšties anhidrido (1,23 g, 12,1 mmol) ir heterogeninis tirpalas maišomas 2 valandas. Tirpalas perfiltruojamas vakuume per diatominę žemę, o tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Pridedama vandens ir gautas tirpalas maišomas 30 minučių. Susidaro balti kristalai, kurie nufiltruojami vakuume, išdžiovinami ir gaunamas baltos spalvos norimas produktas (3,25 g, 78 %). Lyd. temp. 218,2-219,3 °C. 1H BMR ($CD_3OD/300$ MHz) 8,01 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,42-7,36 (m, 7H), 3,85 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). FABLRMS m/z 414 ($M+H$). Analizės duomenys: apskaičiuota $C_{20}H_{19}N_3O_5S$: C 58,10; H 4,63; N 10,16; rasta: C 58,18; H 4,66; N 10,14.

83 PAVYZDYS



10 **N-[[4-(3-fenil-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il)fenil]sulfonil]-
propanamidas**

1 stadija: 3,4-difenil-2-(5*H*)-furanono gavimas.

Tirpalas iš fenacilo bromido (16,540 g, 83,1 mmol) ir fenilacto rūgšties
 15 (11,612 g, 85,3 mmol) acetonitrile paveikiamas trietilaminu (9,23 g, 91,4 mmol)
 ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Tirpalas paveikiamas
 1,8-diazobiciklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) (30 ml, 0,234 mol) ir tirpalas
 maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Tirpalas praskiedžiamas 3 N HCl
 ir išekstrahuojamas etilo acetatu. Sujungti ekstraktai perplaunami 3 kartus 3 N
 20 HCl, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO₄, perfiltruojami
 ir sukonzentruojami vakuume, gaunant kietą medžiagą. Ši kietą medžiagą
 perkristalinta iš heksano/etilo acetato 1:1, duoda furanoną (11,627 g, 59 %).
 25 Lyd. temp. 103,8-104,9 °C. ¹H BMR (CDCl₃/300 MHz) 7,45-7,25 (m, 10H), 5,18
 (s, 2H). FABLRMS m/z 237 (M+H). Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₆H₁₂O₂
 0,83% H₂O: C 80,66; H 5,17; rasta: C 80,67; H 5,29.

2 stadija: 3-[(4-aminosulfonil)fenil]-4-fenil-2-(5*H*)-furanono gavimas.

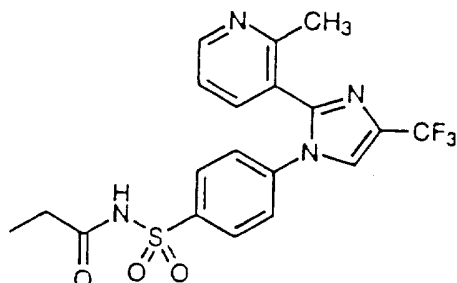
Į 20 ml chlorsulfoninės rūgšties maišant ir šaldant iki -5 °C temperatūros
 dalimis per 30 minučių pridedama 3,4-difenil-2-(5*H*)-furanono (1 stadija) (3,160
 30 g, 13,4 mmol). Tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros ir paliekamas 16

valandų. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas dichlormetanu ir išpilamas į ledinį vandenį. Fazės atskiriamos, vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu, sujungti dichlormetano ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 , nufiltruojami ir išgarinami vakuume. Liekana praskiedžiama dichlormetanu ir pridedamas koncentruoto NH_4OH perteklius. Mišinys maišomas 1 valandą. Fazės atskiriamos, o vandeninė fazė išekstrahuojama dichlormetanu. Organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 , perfiltruojami ir sukonzentruojami vakuume, gaunant baltą kietą medžiagą, kuri perkristalizavus iš vandeninio etanolio, duoda gryną 3-[(4-aminosulfonil)fenil]-4-fenil-2-(5H)-furanoną (2,110 g, 50 %). Lyd. temp. 225,5-226,5 °C. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300$ MHz) 7,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,38 (pl s, 2H), 5,09 (s, 2H). FABLRMS m/z 316 ($m+H$). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$: C 60,94; H 4,16; N 4,44; rasta: C 60,86; H 4,18; N 4,40.

3 stadija: N-[[4-(3-fenil)-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il)fenil]sulfonil]propanamido gavimas.

Tirpalas iš 3-[(4-aminosulfonil)fenil]]-4-fenil-2-(5H)-furanono (2 stadija) (209 mg, 0,663 mmol), trietilamino (134 mg, 1,33 mmol), N,N-dietilaminopiridino (58 mg, 0,475 mmol) tetrahidrofurane paveikiamas kambario temperatūroje propano rūgšties anhidridu (129 mg, 0,994 mmol) 45 minutes. Tirpalas praskiedžiamas 3 N HCl ir išekstrahuojamas etilo acetatu. Etilo acetato tirpalas perplaunamas sočiu druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 , perfiltruojamas ir sukonzentravus, duoda alyvą, kuri, iškristalinus iš etilo acetato/heksano, duoda acilintą sulfonamidą baltos kietos medžiagos pavidalu (179 mg, 73 %). Lyd. temp. 182,3-183,4 °C. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/300$ MHz) 8,56 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,44-7,22 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 2,30 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,08 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz). FABLRMS m/z 372 ($M+H$). Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$: C 61,44; H 4,61; N 3,77; rasta: C 61,26; H 4,64; N 3,71.

84 PAVYZDYS



10 **N-[[4-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-4-trifluormetilimidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
propanamidas**

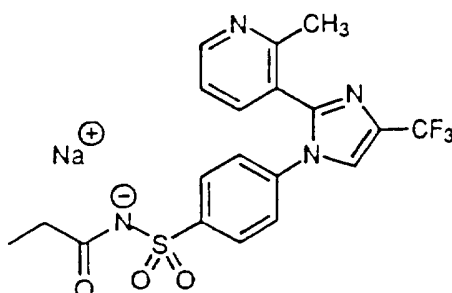
Mišinys iš 4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]benzensulfonamido (2,0 g, 5,2 mmol), propano rūgšties anhidrido (2,03 g, 15,6 mmol), DMAP (0,38 g, 2,6 mmol) ir trietilamino (0,65 g, 6,4 mmol) 80-je ml THF maišomas kambario temperatūroje 16 valandų. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 200 ml vandens ir išekstrahuojamas etilo acetatu. Organinis sluoksnis perplaunamas sočiu druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir perfiltruojamas. Filtratas sukonzentruojamas vakuume, o susidariusios
20 nuosėdos perkristaliamos iš etilo acetato ir heksano, duoda 1,95 g norimo produkto bespalvės kietos medžiagos pavidalu (87 %). Lyd. temp. (DSC): 217-218 °C. Analizės duomenys: apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 52,05; H 3,91; N 12,98; S 7,31; rasta: C 51,87; H 3,84; N 12,67; S 7,63.

25

85 PAVYZDYS

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-trifluormetilimidazol-1-il]fenil]sulfonil]propanamido natrio druska

30



5

| suspensiją iš N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-trifluormetilimidazol-1-il]fenil]sulfonil]propanamido (84 pavyzdys) (1,1 g, 2,5 mmol) 20 -je ml
 10 absoliutaus etanolio pridedama tirpalo iš natrio hidroksido (0,1 g, 2,5 mmol) 1,0-
 me ml etanolio. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 minučių. Tirpiklis
 nugarinamas vakuume, o liekana, išdžiovinta giliame vakuume, duoda 1,15 g
 junginio baltų miltelių pavidalu (99 %). Lyd. temp. (DSC): 298 °C (skyla).
 Analizės duomenys: apskaičiuota C₁₉H₁₇F₃N₄O₃Na·1,0 H₂O: C 47,70; H 3,79;
 15 N 11,71; S 6,70; rasta: C 47,37; H 4,03; N 11,32; S 6,32.

87 PAVYDYS

Paruošiama kompozicija, turinti sekančius komponentus:

20	N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido natrio druska	40 mg
	fosfatinis buferis, pH 7,5 (10 mM)	2 ml
	manitolis	40 mg.

25 Manitolis (40 mg) sudedamas į fosfatino bufero tirpalą (2 ml). Pridedama N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamido natrio druska ir susidaręs tirpalas liofilizuojamas.

BIOLOGINIS ĮVERTINIMAS

Žiurkės pėdos edemos karagenino testas

5 Karageninis pėdos edemos testas buvo atliktas su medžiagomis, reagentais ir pagal metodikas kaip aprašyta Winter, ir kt., (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 (1962)). Moteriškos lyties Sprague-Dawley žiurkės buvo atrinktos į kiekvieną grupę taip, kad vidutinis kūno svoris būtų kiek galima panašesnis. Žiurkės prieš eksperimentą virš šešiolikos valandų buvo

10 maitinamos tik vandeniu. Žiurkėms per burną buvo duodama junginio (1 ml), suspenduoto tirpiklyje, turinčiame 0,5 % metilceliuliozės ir 0,025 % paviršinio aktyvumo medžiagos, arba vien tik tirpiklio. Po valandos į pėdą įšvirkščia 0,1 ml 1 % karagenino tirpalo steriliame 0,9 % fiziologiniame skiedinyje ir su pletizmometru, sujungtu su slėgio keitikliu, turinčiu skaitmeninį indikatorių,

15 išmatuojamas injekuotos pėdos tūris. Suleidus karageniną, po trijų valandų vėl išmatuojamas pėdos tūris. Vidutinis pėdos pabrinkimas vaistais paveiktoje gyvulių grupėje buvo palygintas su placebo paveikta grupe, ir nustatytas procentinis edemos slopinimas (Otterness and Bliven, *Laboratory Models for Testing NSAIDs*, kn. Non-steroidal anti-Inflammatory Drugs, (J. Lombardino,

20 leid. 1985)). Slopinimo % parodo sumažėjimo nuo kontrolinės pėdos tūrio %, nustatyto šiame bandyme, o atrinktų šio išradimo junginių duomenys yra susumuoti 1 lentelėje.

Žiurkės karagenino-indukuotas skausmo numalšinimo testas

25

Žiurkės karagenino-indukuotas skausmo numalšinimo testas atliktas su medžiagomis, reagentais ir metodikomis taip, kaip aprašyta Hargreaves, ir kt., (*Pain*, **32**, 77, (1988)). Moteriškos lyties Sprague-Dawley žiurkės paveiktos taip, kaip aprašyta žiurkės pėdos edemos karagenino teste. Po trijų valandų po

30 karagenino injekcijos, žiurkės buvo patalpintos į specialų konteinerį iš organinio

stiklo su permatomomis grindimis, turinčiomis didelio intensyvumo lempą, kuri buvo kaip šilumos šaltinis, patalpintas po grindimis. Po pradinio dvidešimties minučių periodo pradėta arba injekuotų kojų, arba kontrolinių neinjekuotų kojų terminė stimuliacija. Fotoelektrinė celė išjungė lempą ir taimerį, kai šviesa buvo nutraukta pėdos atitraukimu. Buvo išmatuotas laikas iki žiurkė atitraukė savo pėdą. Atitraukimo latencija sekundėmis buvo nustatyta kontrolinei ir vaistais paveiktai grupėms, ir nustatytas pėdos nutraukimas dėl padidėjusio jautrumo skausmui procentinis stabdymas. Rezultatai parodyti 1 lentelėje.

10

1 LENTELĖ

	ŽIURKĖS PĖDOS EDEMA		ANALGEZIJA	
	Slopinimo %		Slopinimo %	
15	@ 30 mg/kg kūno masės		@ 10 mg/kg kūno masės	
	Pavyzdys			
	13	58	61,5	
	14	65	41	
	25	60	33	

20

Provaistų konversija *in vitro*

Kepenų S9 frakcijų provaistų konversija nustatyta tokiu būdu. Kepenų S9 frakcijos suspensija (IIAM) atitirpinama ir suspensija stipriai maišoma. Po to suspensija sumaišoma su 12 M karbamido, tūrių santykiu 1:7 (gaunant 10,5 M galutinę karbamido koncentraciją) ir toliau taip pat maišoma. S9 suspensijos tirpalas dalinai išgryninamas kietų fazių ekstrakcijos būdu (Vac-Elut aparatas: C₁₈ kolonėlės (Varian # 1210-2001)), eliuuojant acetonitrilu. Frakcijos sumaišytos stipriai maišant, ir sukonzentruotos iki sausumo azoto atmosferoje

25

LT 4586 B

(be šildymo). Frakcijos vėl suspenduojamos 100-te μ l acetonitrilo:fosfato buferyje (8,3 mM, pH 7,2) (20:80).

Junginiai ištirpinami vandenyje (0,2 ml, 10 μ g/ml) ir 37 °C temperatūroje inkubuojami (pH 7,2, 90 minučių) su išgrynintomis S9 frakcijomis (0,2 ml, 3 mg/ml). Provaisto konversija į aktyvų COX-2 inhibitorių vykdoma sparčiąja chromatografija (HPLC) (Beckmann System Gold, Novapak C₁₈ kolonėlė (3,9×150 mm), acetonitrilas:fosfato buferis (8,3 mM, pH 7,2) (20:80 - 40:60), UV prie 240 nm). Provaisto konversijos kiekybinis nustatymas atliekamas matuojant integruotus HPLC pikus. Analizės rezultatai įtraukti į 2 lentelę.

10

2 lentelė

Provaistų metabolizmas

	Pavyzdys	Išėjimas (% likutis)
15	14	63,4
	18	3,3
	25	0,8

Be to, šis išradimas apima farmacinę kompoziciją, sudarytas iš šios suderinamosios terapijos aktyvių junginių ir asocijuotų su vienu arba daugiau netoksinių, farmaciškai priimtinių nešiklių ir/arba skiediklių ir/arba adjuvantų (bendrai čia vadinamų "nešiklių" medžiagomis) ir, jeigu pageidaujama, iš kitų aktyvių ingredientų. Šio išradimo aktyvūs junginiai gali būti skiriami bet koku tinkamu būdu, teikiant pirmenybę tokiai farmacinei kompozicijai, kuri pritaikyta šiam skyrimo būdui ir tokia efektyvia doze, kuri tinka tam gydymui. Aktyvūs junginiai ir kompozicijos gali, pavyzdžiui, būti vartojami peroraliai, įšvirkščiant į veną (IV), į pilvaplėvę, į paodį, į raumenis (IM) ir vietiškai.

Vartojant peroraliai, farmacinė kompozicija gali būti tokių vaisto formų, kaip, pavyzdžiui, tabletės, kietos arba minkštos kapsulės, piliulės, sveriamų

30

miltelių, suspensijos arba skysčio formos. Pageidautina, kad farmacinė kompozicija būtų pagaminta dozuoto vieneto formos, turinčios nustatytą aktyvaus ingrediento kiekį. Tokių dozuotų vienetų pavyzdžiai yra tabletės arba kapsulės.

5 Aktyvus ingredientas taip pat gali būti skiriamas injekcijomis (IV, IM, švirkščiant į paodį arba srove), jeigu kompozicijoje tinkamu nešikliu, pavyzdžiui, yra fiziologinis skiedinys, dekstrozė arba vanduo. Kompozicijos pH gali būti sureguliuota, jeigu reikia, tinkama rūgštimi arba baze, arba buferiu. Tinkami birumo, dispersiškumo, drėkinimo arba suspendavimo agentai, apimant
10 manitolį ir PEG 400, taip pat gali būti įjungti į kompoziciją. Tinkamos parenteralinės kompozicijos taip pat gali įjungti junginį, padarytą kaip sterilią kietą medžiagą, įskaitant liofilizuotus miltelius injekcijų buteliukuose. Vandeninis tirpalas gali būti pridėtas prieš injekciją, kad ištirpintų junginį.

Terapiškai aktyvus junginio kiekis, kuris yra skiriamas ir dozavimo forma
15 ligos gydymui išradimo junginiams ir/arba kompozicijoms priklauso nuo įvairių faktorių, tokių kaip amžius, svoris, lytis ir subjekto medicininis stovis, uždegimo arba su juo surišėtų sutrikimų sunkumas, todėl skyrimo būdą ir dažnį, atitinkamą naudojamą junginį galima labai plačiai variuoti. Provaistų kompozicijos apima įprastas dozuotes, tokias kaip ir aktyvūs junginiai. Farmacinės kompozicijos gali
20 turėti aktyvių ingredientų nuo maždaug 0,1 iki 1000 mg ribose, dar geriau, kai apie nuo 0,5 iki 250 mg ribose ir geriausiai, kai tarp 1 ir 60 mg. Dienos dozė sudaro nuo apie 0,01 iki 100 mg/kg kūno svorio, geriau, kai nuo apie 0,05 iki 20 mg kūno svorio ir dar geriau, kai tarp 0,1 ir 10 mg/kg kūno svorio, atitinkamai. Dienos dozė gali būti skiriama per kartą arba keturis kartus į dieną.

25 Odos būsenų atvejais pageidautinas šio išradimo junginių vietinis vartojimas, dedant ant pažeistų vietų du arba keturis kartus į dieną.

Esant akių arba kitų išorinių audinių sutrikimams, pavyzdžiui, gerklės ir odos, yra pageidautina vartoti gelių, purkštuvų, tepalų arba kremų pavidalu, arba kaip žvakutes, turinčias aktyvaus ingrediento bendrą kiekį, pavyzdžiui, nuo
30 0,075 iki 30 masės %, geriau, kai nuo 0,2 iki 20 masės % ir geriausiai, kai nuo

0,4 iki 15 masės %. Kai vaisto forma yra tepalas, tai aktyvus ingredientas gali būti naudojamas arba su parafininiu, arba su vandenyje besimaišančiu tepalo pagrindu. Alternatyviai, aktyvus ingredientas gali būti įmaišytas į kremą su aliejaus - vandenyje pagrindu. Jeigu norima, tai kremo pagrindo vandeninė fazė gali turėti, pavyzdžiui, bent jau 30 masės % polihidratinio alkoholio, tokio kaip propileno glikolis, butan-1,3-diolis, manitolis, sorbitolis, glicerolis, polietileno glikolis ir jų mišinys. Vietinio naudojimo vaistas pagal norą gali įjungti junginį, kuris padidintų aktyviojo ingrediento absorbciją arba prasiskverbimą per odą arba kitas pažeistas vietas. Pavyzdžiai tokių odos prasiskverbimą padidinančių agentų apima dimetilsulfoksidad ir artimus analogus. Šio išradimo junginiai gali būti vartojami, naudojant perodines priemones. Pageidautinas vietinio panaudojimo pavyzdys gali būti arba pleistras, arba rezervuaro arba poringos membranos lopelis arba kieta matrica. Kitu atveju, aktyvus agentas yra pastoviai pateikiamas iš rezervuaro arba mikrokapsulių per membraną į aktyvaus agento laidųjį pleistrą, kuris kontaktuoja su recipientu oda arba gleivine. Jeigu aktyvusis agentas yra absorbuojamas per odą, tai recipientui paskiriama kontroliuojama ir iš anksto nustatyta aktyviojo agento tekmė. Mikrokapsulių atveju, inkapsuliuojantis agentas gali taip pat funkcionuoti kaip membrana. Perodinis pleistras gali įjungti junginį tinkančių tirpiklių sistemoje su lipdančia sistema, tokia kaip akrilinė emulsija ir poliesterio pleistras.

Šio išradimo emulsijų aliejinė fazė gali būti sudaryta iš žinomų ingredientų žinomu būdu. Tuo tarpu fazė gali turėti tik emulsiklio, ji gali turėti mišinį bent jau vieno emulsiklio su riebalais arba aliejumi, arba abiejų - riebalų ir aliejaus. Pageidautina, kad hidrofilinis emulsiklis būtų kartu su lipofiliniu emusikliu, kuris veiktų kaip stabilizatorius. Pageidautina, kad būtų abu emulsikliai - ir aliejaus, ir riebalų. Drauge, emulsiklis(iai) su stabilizatoriumi arba be jo sudaro taip vadinamą emulguojantį vašką, o vaškas kartu su aliejumi ir riebalais sudaro taip vadinamą emulguojantį tepalo pagrindą, kuris sudaro kremo receptūros aliejingą disperguotą fazę. Emulsiklių ir emulsijų stabilizatoriai, tinkami naudoti šio išradimo kompozicijose yra, tarp kitų, Tween

60, Span 80, ketostearilo alkoholis, miristilo alkoholis, glicerilo monostearatas ir natrio laurilo sulfatas.

Pasirinkimas kompozicijose tinkamų aliejų arba riebalų yra paremtas tuo, kad pasiekiamos norimos kosmetinės savybės, kadangi aktyvių junginių tirpumas daugelyje aliejų, kurie naudojami farmacinėse emulsinėse kompozicijose, yra labai mažas. Taip, pageidautina, kad kremas nebūtų riebus, teplus ir nuplaunamas produktas, kad būtų tinkamos konsistencijos, išvengiant nutekėjimo iš tūbelės arba kitų laikmenų. Gali būti naudojami tiesios arba šakotos grandinės, mono- arba dibaziniai alkilų esteriai, tokie kaip di-
10 izoadipatas, izocetilo stearatas, kokoso sočiųjų rūgščių propileno glikolio diesteris, izopropilo miristatas, decilo oleatas, izopropilo palmitatas, butilo stearatas, 2-etilheksilpalmitatas arba šakotos grandinės esterių mišinys. Jie gali būti naudojami vieni arba derinyje, priklausomai nuo to, kokios savybės yra reikalingos. Alternatyviai, gali būti naudojami aukštos lydymosi temperatūros
15 lipidai, tokie kaip baltasis minkštas parafinas ir/arba skystasis parafinas arba kitos mineralinės alyvos.

Vaisto formos, tinkamos vietiniam naudojimui akims, taip pat įjungia akių lašus, kuriuose aktyvus ingredientas yra ištirpintas arba suspenduotas tinkamame nešiklyje, ypatingai vandens tirpiklyje. Priešuždegiminiai aktyvūs
20 ingredientai yra pateikiami tokiais vaisto formomis, kuriose koncentracija yra nuo 0,5 iki 20 masės % ,dar geriau, kai nuo 0,5 iki 10 masės % ir ypatingai, kai apie 1,5 masės %.

Gydymo tikslais šio išradimo aktyvūs junginiai yra dažniausiai suderinami su vienu arba daugiau adjuvantų, tinkančių nustatytam skyrimo būdui. Jeigu skiriama *per os*, tai junginiai gali būti sumaišyti su laktoze, sacharoze, krakmolo
25 milteliais, alkano rūgščių celiuliozės esteriais, celiuliozės alkilo esteriais, talku, stearino rūgštimi, magnio stearatu, magnio oksidu, fosforo ir sieros rūgščių natrio ir kalcio druskomis, želatina, gumiarabiku, natrio alginatu, polivinilpirolidonu ir/arba polivinilo alkoholiu, po to sutabletuojama arba
30 inkapsuliuojama įprastam vartojimui. Tokios kapsulės arba tabletės gali turėti

LT 4586 B

kontroliuojamo atpalaidavimo vaisto formą, kadangi jos gali būti pagamintos taip, kad aktyvus junginys būtų disperguojamas hidroksipropilmetilceliuliozėje. Vaisto formos parenteraliam vartojimui gali būti vandeninio arba nevandeninio izotoninio sterilaus tirpalo arba suspensijos formoje. Šie tirpalai ir suspensijos gali būti pagaminti iš sterilių miltelių arba granulių, turinčių vieną arba daugiau nešiklių arba skiediklių, paminėtų vaisto formose peroraliam naudojimui. Junginiai gali būti ištirpinti vandenyje, polietilenglikolyje, propilenglikolyje, etanolyje, kukurūzų aliejuje, medvilnės sėklų aliejuje, žemės riešutų aliejuje, sezamo aliejuje, benzilo alkoholyje, natrio chloride ir/arba įvairiuose buferiuose.

10 Kiti adjuvantai ir skyrimo būdai yra plačiai ir gerai žinomi farmacijoje.

Kadangi šis išradimas aprašytas specifiniam įgyvendinimui, tai šio įgyvendinimo detalės nesukonstruotos kaip limituojančios.

15

20

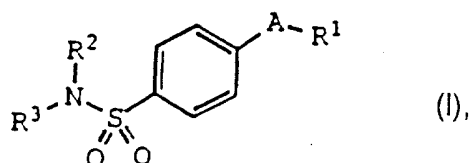
25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys (I) formulės

5



- 10 kurioje A yra žiedo pakaitai, parinkti iš dalinai neprisotinto heterociklilo, heteroarilo, cikloalkenilo ir arilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš alkilkarbonilo, formilo, halogeno, alkilo, halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, alkosigrupės, aminokarbonilo, alkoksikarbonilo, karboksialkilo, cianoalkilo, hidroksialkilo, halogenalkilsulfoniloksi,
- 15 alkoksialkiloksialkilo, karboksialkiloksialkilo, cikloalkilalkilo, alkenilo, alkinilo, heterocikliloksi, alkiltio, cikloalkilo, arilo, heterociklilo, cikloalkenilo, arilalkilo, heterocikloalkilo, alkiltioalkilo, arilkarbonilo, arilalkilkarbonilo, arilalkenilo, alkoksialkilo, ariltioalkilo, ariloksialkilo, arilalkiltioalkilo, arilalkoksialkilo, alkoksikarbonilalkilo, aminokarbonilalkilo, alkilaminokarbonilo, N-arilaminokarbonilo,
- 20 N-alkil-N-arilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilalkilo, alkilamino, N-arilamino, N-arilalkilamino, N-alkil-N-arilalkilamino, N-alkil-N-arilamino, aminoalkilo, aminoalkilo, alkilaminoalkilo, N-arilaminoalkilo, N-arilalkilaminoalkilo, N-alkil-N-arilalkilaminoalkilo, N-alkil-N-arilaminoalkilo, ariloksi, arilalkoksi, ariltio, arilalkiltio, alkilsulfinilo, alkilsulfonilo, aminosulfonilo, alkilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo ir
- 25 N-alkil-N-arilaminosulfonilo;

kurioje R¹ yra parinktas iš heterociklilo, cikloalkilo, cikloalkenilo ir arilo, kuriuose R¹ yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš alkilo, halogenalkilo, ciano, karboksilo, alkoksikarbonilo, hidroksilo, hidroksialkilo, halogenalkoksi, amino, alkilamino, arilamino, nitro,

30 alkoksialkilo, alkilsulfinilo, halogeno, alkoksi ir alkiltio;

kurioje R² yra parinktas iš vandenilio ir alkoksikarbonilalkilo; ir

kurioje R^3 yra parinktas iš alkilo, karboksialkilo, acilo, alkoksikarbonilo, heteroarilkarbonilo, alkoksikarbonilalkilkarbonilo, alkoksikarbonilkarbonilo, aminorūgšties liekanos ir alkilkarbonilaminoalkilkarbonilo;

su sąlyga, kad A nėra tetrazolis arba piridinis; ir toliau su sąlyga, kad A nėra indanonas, kai R^3 yra alkilas arba karboksialkilas; dar su sąlyga, kad A nėra tienilas, kai R^1 yra 4-fluorfenilas, kai R^2 yra vandenilis, kai R^3 yra metilas arba acetilas; arba jo farmaciškai priimtina druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra parinktas iš dalinai nesotaus heterociklilo, 5- arba 6-nario heteroarilo, C_3 - C_8 -cikloalkenilo ir fenilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš formilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, halogeno, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, C_1 - C_6 -alkoksi, aminokarbonilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -karboksialkilo, C_1 - C_{10} -cianoalkilo, C_1 - C_6 -hidroksialkilo, C_1 - C_6 -halogenalkilsulfoniloksi, C_1 - C_{10} -alkoksialkiloksialkilo, karboksi- C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, C_3 - C_8 -cikloalkilalkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, heterocikliloksi, C_1 - C_6 -alkiltio, C_3 - C_8 -cikloalkilo, fenilo, 5-6-nario heterociklilo, C_4 - C_8 -cikloalkenilo, fenil- C_1 - C_{10} -alkilo, 5-6-nario heterociklilalkilo, C_1 - C_6 -alkiltioalkilo, fenilkarbonilo, fenil- C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, fenil- C_2 - C_6 -alkenilo, C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, feniltio- C_1 - C_{10} -alkilo, feniloksi- C_1 - C_{10} -alkilo, fenil- C_1 - C_6 -alkiltioalkilo, fenil- C_1 - C_6 -alkoksialkilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilalkilo, aminokarbonil- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkilaminokarbonilo, N-fenilaminokarbonilo, N- C_1 - C_6 -alkil-N-fenilaminokarbonilo, C_1 - C_6 -alkilaminokarbonilalkilo, C_1 - C_6 -alkilamino, N-fenilamino, N-fenil- C_1 - C_6 -alkilamino, N-fenil- C_1 - C_6 -alkil-N-fenilalkilamino, N- C_1 - C_6 -alkil-N-fenilamino, C_1 - C_{10} -aminoalkilo, C_1 - C_6 -alkilaminoalkilo, N-fenilamino- C_1 - C_{10} -alkilo, N-fenil- C_1 - C_6 -alkilaminoalkilo, N- C_1 - C_6 -alkil-N-fenilalkilaminoalkilo, N- C_1 - C_6 -alkil-N-fenilaminoalkilo, feniloksi, fenil- C_1 - C_6 -alkoksi, feniltio, fenil- C_1 - C_{10} -alkiltio, C_1 - C_6 -alkilsulfinilo, C_1 - C_6 -alkilsulfonilo, aminosulfonilo, C_1 - C_6 -alkilaminosulfonilo, N-fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo ir N- C_1 - C_6 -alkil-N-fenilaminosulfonilo; kur R^1 yra parinktas iš 5- arba 6-nario heterociklilo, C_3 - C_8 -cikloalkilo, C_4 - C_8 -cikloalkenilo ir fenilo, kur R^1 yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -

halogenalkilo, ciano, karboksilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, hidroksilo, C₁-C₆-hidroksialkilo, C₁-C₆-halogenalkoksi, amino, C₁-C₆-alkilamino, fenilamino, nitro, C₁-C₁₀-alkoksialkilo, C₁-C₆-alkilsulfinilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksi ir C₁-C₆-alkiltio; kur R² yra parinktas iš vandenilio ir C₁-C₆-alkoksikarbonilalkilo; ir kur R³ yra parinktas iš C₁-C₁₀-alkilo, karboksi-C₁-C₁₀-alkilo, alkanoilo, aroilo, aminorūgšties liekanos, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, C₁-C₁₀-alkoksialkilkarbonilo, (5-6-nario heteroaril)karbonilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilalkilkarbonilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilkarbonilo, ir C₁-C₁₀-alkilkarbonilaminoalkilkarbonilo; arba jo farmaciškai priimtinos druskos.

- 10 3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra radikalas, parinktas iš tienilo, oksazolilo, furilo, pirolilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofurilo, indenilo, benzotienilo, izoksazolilo, pirazolilo, ciklopentenilo, ciklopentadienilo, benzindazolilo, benzopiranopirazolilo, fenilo, ir piridilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš formilo,
- 15 metilkarbonilo, fluoro, chloro, bromo, metilo, trifluormetilo, difluormetilo, okso, ciano, karboksilo, metokosigrupės, aminokarbonilo, metoksikarbonilo, etoksikarbonilo, karboksipropilo, hidroksimetilo, cianometilo, fenilo, fenilmetilo, metoksikarbonilo, fenilkarbonilo, metoksimetilo, feniloksimetilo, aminokarbonilmetilo, karboksimetilo, ir feniloksiradikalo; kur R¹ yra parinktas iš tienilo, oksazolilo, izoksazolilo, furilo,
- 20 tiazolilo, piridilo ir fenilo, kuriuose R¹ yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš metilo, trifluormetilo, hidroksilo, hidroksimetilo, trifluormetoksi, nitro, metoksimetilo, fluoro, chloro, bromo, metoksi ir metiltioradikalo; kur R² yra vandenilis arba etoksikarbonilmetilas; ir kur R³ yra parinktas iš metilo, karboksimetilo, formilo, metilkarbonilo, etilkarbonilo,
- 25 propilkarbonilo, izopropilkarbonilo, butilkarbonilo, *tret*-butilkarbonilo, pentilkarbonilo, hidroksietilkarbonilo, benzilkarbonilo, fenil(hidroksi)metilkarbonilo, metoksikarbonilo, *tret*-butoksikarbonilo, metoksietilkarbonilo, etoksimetilkarbonilo, metoksimetilkarbonilo, fenilkarbonilo, karboksietilkarbonilo, karboksietilkarbonilo, karboksi(1,2-bis(hidroksi)etil)karbonilo, metoksikarbonilmetilkarbonilo,
- 30 metoksikarboniletilkarbonilo, metoksikarbonilkarbonilo, aminoetilkarbonilo, *tret*-

butoksikarbonilaminometilkarbonilo ir metilkarbonilaminometilkarbonilo; arba jo farmaciškai priimtina druska.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš
5 junginių ir jų farmaciškai priimtinių druskų, tokių kaip:

N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-propanamidas;

N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamidas;

10 N-[[4-[1,5-(dimetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-[2-(3-piridinil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamidas;

15 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamidas;

N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamidas;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamidas;

20 N-[[4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamidas;

N-[[4-[3-(3-fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

2-metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

25 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzenamidas;

2,2-dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]pentanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]heksanamidas;

30 3-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

2-etoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-(5-(4-chlorfenil)-3-trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
propanamidas;

N-[[4-(5-(4-chlorfenil)-3-trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]butanamidas;

5 N-[[4-(5-(4-chlorfenil)-3-trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-[3-(difluormetil)-6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi[2]benzotiopirano[4,3-
c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-[6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-3-(trifluormetil)[2]benzotiopirano[4,3-
c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

10 N-[[4-(3-difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas;

N-[[4-(2-metil-4-fenilizoksazol-5-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

metil-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]oksoacetatas;

2-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

15 N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]butanamidas;

4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano rūgštis;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]formamidas;

1,1-dimetiletil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamatas;

20 4-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicinas;

2-amino-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

2-(acetilamino)-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

metil-4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano-
atas;

25 metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamatas;

N-acetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicinas, etilo esteris;

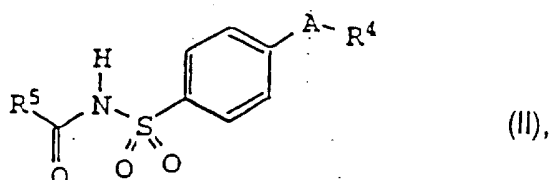
N-[[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

metil-3-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-3-oksopropano-
atas;

30 4-[5-(3-brom-5-fluor-4-metoksifenil)-2-(trifluormetil)oksazol-4-il]-N-metilben-
zensulfonamidas;

N-(1,1-dimetiletil)-4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)benzensulfonamidas;
 4-[5-(4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]-N-metilbenzensulfonamidas;
 N-metil-4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)benzensulfonamidas;
 N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;
 5 N-[[4-[5-(acetoksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;
 1,1-dimetiletil-N-[2-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-
 2-oksoetil]karbamatas;
 N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenil)ciklopenten-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;
 4-[2-(4-fluorfenil)-1H-pirol-1-il]-N-metilenbenzensulfonamidas;
 10 N-[[4-[3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il]fenil]sulfonil]propanamidas;
 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-trifluormetilimidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
 propanamidas;
 4-[2-(4-fluorfenil)-ciklopent-1-il]-N-metilenbenzensulfonamidas; ir
 N-[[4-(3-fenil-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas.

5. Junginys II formulės



kurioje A yra parinktas iš dalinai neprisotinto heterociklilo, 5- arba 6-nario heteroarilo, C₄-C₈-cikloalkenilo ir fenilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš acilo, halogeno, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₆-halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, aminokarbonilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, karboksi-C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₁₀-cianoalkilo, C₁-C₆-hidroksialkilo, C₁-C₁₀-alkilkarboniloksialkilo ir fenilo;

kurioje R⁴ yra parinktas iš heterociklilo, cikloalkilo, cikloalkenilo ir fenilo, kuriuose R⁴ yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₆-halogenalkilo, ciano, karboksilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, hidroksilo, C₁-C₆-hidroksialkilo, C₁-C₆-halogenalkosi, amino, C₁-C₆-

alkilamino, fenilamino, nitro, C_1 - C_{10} -alkoksialkilo C_1 - C_6 -alkilsulfinilo, halogeno C_1 - C_6 -alkoksi ir C_1 - C_6 -alkiltio; ir

kurioje R^5 yra parinktas iš vandenilio, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksi ir C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, fenilo, aril- C_1 - C_{10} -alkilo, karboksi- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkosikarbonilalkilo, C_1 - C_6 -alkosikarbonilo, amino- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkosikarbonilaminoalkilo ir C_1 - C_{10} -alkilkarbonilaminoalkilo; su sąlyga, kad A nėra tetrazolis arba piridinis; dar su sąlyga, kad A nėra tienilas, kuriame R^4 yra 4-fluorfenilas, kai R^5 yra metilas;

arba jo farmaciškai priimtina druska.

10

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra žiedo pakaitas, parinktas iš tienilo, oksazolilo, furilo, pirolilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofurilo, indenilo, benzotienilo, izoksazolilo, pirazolilo, ciklopentenilo, ciklopentadienilo, benzindazolilo, benzopiranopirazolilo, fenilo ir piridilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš acilo, halogeno, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, C_1 - C_6 -alkoksi, aminokarbonilo, C_1 - C_6 -alkosikarbonilo, karboksi- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -cianoalkilo, C_1 - C_{10} -alkilkarboniloksialkilo, fenilo ir C_1 - C_6 -hidroksialkilo;

kur R^4 yra parinktas iš 5-6-nario heteroarilo ir fenilo, kuriuose R^4 yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -halogenalkilo, ciano, karbonilo, C_1 - C_6 -alkosikarbonilo, hidroksilo, C_1 - C_6 -hidroksialkilo, C_1 - C_6 -halogenalkoksi, amino, C_1 - C_6 -alkilamino, fenilamino, nitro, C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, C_1 - C_6 -alkilsulfinilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksi ir C_1 - C_6 -alkiltio; ir

kur R^5 yra parinktas iš vandenilio, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkoksi, C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, fenilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilalkilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilo, amino- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilaminoalkilo, ir C_1 - C_{10} -alkilkarbonilaminoalkilo;

arba jo farmaciškai priimtina druska.

30

7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra žiedo pakaitas, parinktas iš tienilo, oksazolilo, furilo, pirolilo, tiazolilo, imidazolilo, izotiazolilo, izoksazolilo, pirazolilo, ciklopentenilo, ciklopentadienilo, benzindazolilo, benzopiranopirazolilo, fenilo, ir piridilo; kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas
 5 pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš formilo, fluoro, chloro, bromo, metilo, trifluormetilo, okso, ciano, karboksilo, metoksi, aminokarbonilo, metoksikarbonilo, etoksikarbonilo, karboksimetilo, karboksipropilo, metilkarboniloksimetilo, ir hidroksimetilo;

kur R^4 yra parinktas iš tienilo, piridilo ir fenilo, kuriuose R^4 yra pasirinktinai
 10 pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš metilo, trifluormetilo, hidroksilo, hidroksimetilo, trifluormetoksi, nitro, metoksimetilo, fluoro, chloro, bromo, metoksi ir metiltio; ir

kur R^5 yra parinktas iš vandenilio, metilo, etilo, izopropilo, propilo, *tret*-butilo, butilo, pentilo, metoksi, *tret*-butoksi, metoksietilo, etoksimetilo, metoksimetilo, fenilo,
 15 karboksietilo, metoksikarbonilmetilo, metoksikarboniletilo, *tret*-butoksikarbonilaminometilo, metoksikarbonilo, aminometilo, ir metilkarbonilaminometilo;

arba jo farmaciškai priimtina druska.

20 8. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš junginių ir jų farmaciškai priimtinių druskų, tokių kaip:

N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-propanamidas;

25 N-[[4-[3-difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamidas;

N-[[4-[1,5-(dimetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-[2-(3-piridinil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamidas;

30 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamidas;

N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
butanamidas;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
butanamidas;

5 N-[[4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas;

N-[[4-[3-(3-fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

2-metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

10 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzamidas;

2,2-dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]pentanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]heksanamidas;

15 3-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

2-etoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-(5-(4-chlorfenil)-3-trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
propanamidas;

20 N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
butanamidas;

N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-[3-(difluormetil)-6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi[2]benzotiopirano[4,3-
c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

25 N-[[4-[6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-3-(trifluormetil)-[2]benzotiopirano[4,3-
c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-(3-difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamidas;

N-[[4-(2-metil-4-feniloksazol-5-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

30 metil-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]oksoacetatas;

2-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidas;
 N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]butanamidas;
 4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano rūgštis;
 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]formamidas;
 5 1,1-dimetiletil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamatas;
 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicinas;
 2-amino-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;
 2-(acetilamino)-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas;
 metil-4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano-
 10 atas;
 metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamatas;
 N-[[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas;
 metil-3-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-3-oksopropano-
 atas;
 15 N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;
 N-[[4-[5-(acetoksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;
 1,1-dimetiletil-N-[2-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-2-
 oksoetil]karbamatas;
 N-[[4-[3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il]fenil]sulfonil]propanamidas;
 20 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-trifluormetilimidazol-1-il]fenil]sulfonil]-
 propanamidas;
 N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenil)ciklopenten-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas; ir
 N-[[4-(3-fenil-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas.

25 9. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo farmaciškai priimtinos druskos yra metalo druskos.

10. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo farmaciškai priimtinos druskos yra parinktos iš šarminių metalų druskų ir žemės šarminių metalų druskų.

30

11. Junginys pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo farmaciškai priimtinos druskos yra parinktos iš natrio ir kalio druskų.

12. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš junginių ir jų farmaciškai priimtinių druskų, tokių kaip:

N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-propanamidas, natrio druska;

N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamidas, natrio druska;

10 N-[[4-[1,5-(dimetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio druska;

N-[[4-[2-(3-piridinil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio druska;

15 N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamidas, natrio druska;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamidas, natrio druska;

N-[[4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamidas, natrio druska;

20 N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-butanamidas, natrio druska;

N-[[4-[2-(3-chlor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]sulfonil]-acetamidas, natrio druska;

25 N-[[4-[3-(3-fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio druska;

2-metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzamidas, natrio druska;

30 2,2-dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska;

- N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamidas, natrio druska;
N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]pentanamidas, natrio druska;
N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]heksanamidas, natrio druska;
3-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidasi,
5 natrio druska;
2-etoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidasi, natrio
druska;
N-[[4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidasi, natrio druska;
N-[[4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidasi, kalio druska;
10 N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]propan-
amidasi, natrio druska;
N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]butanamidas,
natrio druska;
N-[[4-[5-(4-chlorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidasi,
15 natrio druska;
N-[[4-[3-(difluormetil)-6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi[2]benzotiopirano[4,3-
c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidasi, natrio druska;
N-[[4-[6-fluor-1,5-dihidro-7-metoksi-3-(trifluormetil)-[2]benzotiopirano[4,3-
c]pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidasi, natrio druska;
20 N-[[4-[3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]-
acetamidasi, natrio druska;
N-[[4-(2-metil-4-feniloksazol-5-il)fenil]sulfonil]acetamidasi, natrio druska;
metil-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]oksoacetatas, natrio
druska;
25 2-metoksi-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidasi, natrio
druska;
N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidasi, natrio
druska;
N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]butanamidas, natrio
30 druska;

4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano rūgštis,
natrio druska;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]formamidas, natrio druska;

1,1-dimetiletil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]karbamatas,
5 natrio druska;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicinas, natrio druska;

2-amino-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas, natrio
druska;

2-(acetilamino)-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]acetamidas,
10 natrio druska;

metil-4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-4-oksobutano-
atas, natrio druska;

metil-4-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]karbamatas, natrio
druska;

15 N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio
druska;

N-[[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas,
natrio druska;

metil-3-[[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]-3-oksopropano-
20 atas, natrio druska;

N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio
druska;

N-[[4-[5-(acetoksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio
druska;

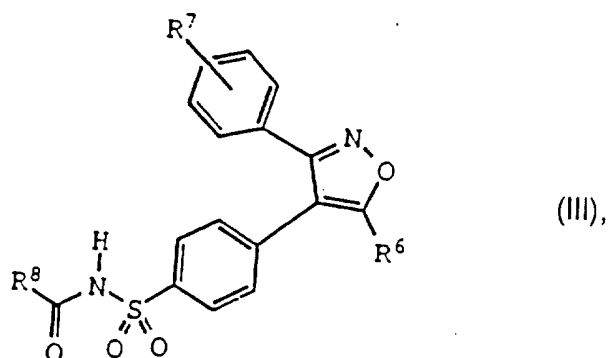
25 N-[[4-[3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il]fenil]sulfonil]propanamidas, natrio
druska;

N-[[4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-trifluormetilimidazol-1-il]fenil]sulfonil]propan-
amidas, natrio druska;

N-[[4-[2-(3-chlor-4-fluorfenil)ciklopenten-1-il]fenil]sulfonil]acetamidas natrio
30 druska; ir

N-[[4-(3-fenil-2,3-dihidro-2-oksofuran-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska.

13. Junginys III formulės



kurioje R^6 yra parinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkilo, karboksilo, halogeno, karboksi- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilalkilo, aril- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksialkiloksialkilo, aril- C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, C_1 - C_6 -halogenalkilo, C_1 - C_6 -hidroksialkilo, aril- C_1 - C_6 (hidroksialkilo), C_1 - C_6 -halogenalkilsulfoniloksi, karboksi- C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, C_3 - C_8 -cikloalkilalkilo ir C_3 - C_8 -cikloalkilo;

kurioje R^7 yra vienas arba daugiau radikalų, parinktų iš vandenilio, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -halogenalkilo, ciano, karboksilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilo, hidroksilo, C_1 - C_6 -hidroksialkilo, C_1 - C_6 -halogenalkoksi, amino, C_1 - C_6 -alkilamino, fenilamino, nitro, C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, C_1 - C_6 -alkilsulfinilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksi ir C_1 - C_6 -alkiltio; ir

kurioje R^8 yra parinktas iš vandenilio, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkoksi, C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, fenilo, karboksi- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilalkilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilo, amino- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilaminoalkilo ir C_1 - C_{10} -alkilkarbonilaminoalkilo;

arba jo farmaciškai priimtina druska.

14. Junginys pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^6 yra parinktas iš C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -halogenalkilo ir C_1 - C_6 -hidroksialkilo; kur R^7 yra vienas arba daugiau radikalų, parinktų iš vandenilio, C_1 - C_{10} -alkilo, halogeno, ir C_1 - C_6 -alkoksi; ir

kur R⁸ yra parinktas iš C₁-C₁₀-alkilo, fenilo, ir amino-C₁-C₁₀-alkilo; arba jo farmaciškai priimtina druska.

15. Junginys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R⁶ yra parinktas iš metilo, difluormetilo ir hidroksimetilo; kur R⁷ yra vienas arba daugiau radikalų, parinktų iš vandenilio, metilo, fluoro, chloro, bromo, ir metoksi; ir kur R⁸ yra parinktas iš metilo, etilo, izopropilo, propilo, tret-butilo, butilo, pentilo, fenilo, ir aminometilo; arba jo farmaciškai priimtina druska.

16. Junginys pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš junginių ir jų farmaciškai priimtinių druskų, tokių kaip:

N-[[4-[3-(3-fluorfenil)-5-metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

2-metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzamidas;

2,2-dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]pentanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]heksanamidas;

N-[[4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas;

N-[[4-(5-hidroksimetil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidas;

N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]butanamidas;

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicinas; ir

N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas.

17. Junginys pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo farmaciškai priimtinos druskos yra parinktos iš šarminių metalų druskų ir žemės šarminių metalų druskų.

18. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo farmaciškai priimtinos druskos yra parinktos iš natrio ir kalio druskų.

19. Junginys pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš junginių ir jų farmaciškai priimtinių druskų, tokių kaip:
- 5 N-[[4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, kalio druska;
N-[[4-[3-(3-fluorfenil)-5metilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio druska;
- 10 2-metil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska;
- N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska;
N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]benzenamidas, natrio druska;
2,2-dimetil-N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska;
- 15 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]butanamidas, natrio druska;
N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]pentanamidas, natrio druska;
N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]heksanamidas, natrio druska;
N-[[4-(2-metil-4-fenilizoksazol-5-il)fenil]sulfonil]acetamidas, natrio druska;
- 20 N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio druska;
- N-[[4-[5-(difluormetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska;
- N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]propanamidas, natrio druska;
- 25 N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sulfonil]glicinas, natrio druska;
N-[[4-[5-(hidroksimetil)-3-fenilizoksazol-4-il]fenil]sulfonil]acetamidas, natrio druska.

20. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi junginio terapiškai efektyvų kiekį, kai šis junginys parinktas iš junginių šeimos pagal 1 punktą,
- 30

apimant ir tuos junginius, kur A yra tetrazolis arba A yra indanas, kai R^3 yra alkilas arba cikloalkilas; arba pagal bet kurį iš 2-19 punktų.

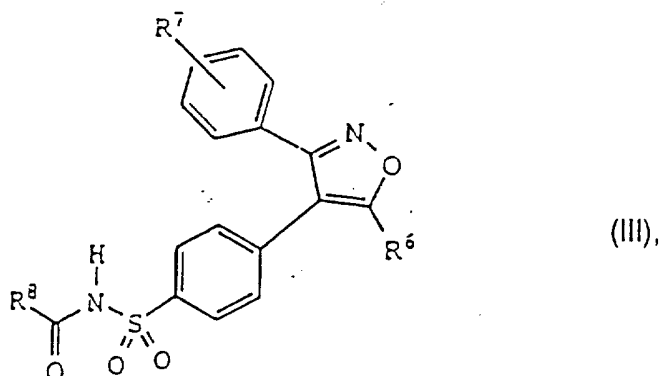
21. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis gaunamas nesotų sulfonamidą paveikiant acilinimo agentu, dalyvaujant bazėms ir tirpikliui.

22. Būdas pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame acilinimo agentą parenka iš anhidridų, rūgščių chloranhidridų, acilo-grupę turinčių junginių, imidazolų ir aktyviųjų esterių.

23. Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame acilinimo agentą parenka iš acto rūgšties anhidrido, propiono rūgšties anhidrido ir sviesto rūgšties anhidrido.

24. Būdas pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame tirpiklis yra tetrahidrofuranas.

25. Junginio, kurio formulė III:



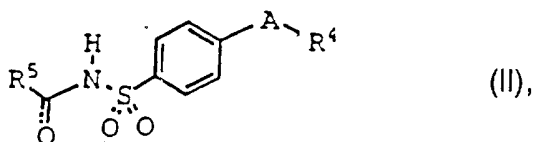
kurioje R^6 yra parinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkilo, karboksilo, halogeno, karboksi- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilalkilo, aril- C_1 - C_{10} -alkilo, halogen- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksialkiloksialkilo, aril- C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, C_1 - C_6 -hidroksialkilo, aril-

C₁-C₆(hidroksialkilo), C₁-C₆-halogenalkilsulfoniloksi, karboksi-C₁-C₁₀-alkoksialkilo, C₃-C₈-cikloalkilalkilo ir C₃-C₈-cikloalkilo;

kurioje R⁷ yra vienas arba daugiau radikalų, parinktų iš vandenilio, C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₆-halogenalkilo, ciano, karboksilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, hidroksilo, C₁-C₆-hidroksialkilo, C₁-C₆-halogenalkoksi, amino, C₁-C₆-alkilamino, fenilamino, nitro, C₁-C₁₀-alkoksialkilo, C₁-C₆-alkilsulfinilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksi ir C₁-C₆-alkiltio; ir

kurioje R⁸ yra parinktas iš vandenilio, C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₆-alkoksi, C₁-C₁₀-alkoksialkilo, fenilo, karboksi-C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilalkilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, amino-C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilaminoalkilo ir C₁-C₁₀-alkilkarbonilaminoalkilo; arba jo farmaciškai priimtinos druskos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nepakeistą izoksazolilbenzensulfonamidą paveikia acilinimo agentu, dalyvaujant bazei ir tirpikliui.

26. Junginio, kurio formulė II, farmaciškai priimtinos druskos



kurioje A yra parinktas iš dalinai neprisotinto heterociklilo, 5- arba 6-nario heteroarilo, C₄-C₈-cikloalkenilo ir fenilo, kuriuose A yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš acilo, halogeno, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₆-halogenalkilo, okso, ciano, nitro, karboksilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, aminokarbonilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, karboksi-C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₁₀-cianoalkilo, C₁-C₆-hidroksialkilo, C₁-C₁₀-alkilkarboniloksialkilo ir fenilo;

kurioje R⁴ yra parinktas iš heterociklilo, cikloalkilo, cikloalkenilo ir fenilo, kuriuose R⁴ yra pasirinktinai pakeistas pakeičiamoje padėtyje vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₆-halogenalkilo, ciano, karboksilo, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, hidroksilo, C₁-C₆-hidroksialkilo, C₁-C₆-halogenalkoksi, amino, C₁-C₆-alkilamino, fenilamino, nitro, C₁-C₁₀-alkoksialkilo, C₁-C₆-alkilsulfinilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksi ir C₁-C₆-alkiltio; ir

kurioje R^5 yra parinktas iš vandenilio, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkoksi ir C_1 - C_{10} -alkoksialkilo, fenilo, aril- C_1 - C_{10} -alkilo, karboksi- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkosikarbonilalkilo, C_1 - C_6 -alkosikarbonilo, amino- C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_6 -alkosikarbonilaminoalkilo ir C_1 - C_{10} -alkilkarbonilaminoalkilo; gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima bis(N-acilinto)sulfonamido susidarymą paveikiant nesotų sulfonamidą anhidrido, rūgšties chloranhidrido arba karbamilo chlorido pertekliumi, dalyvaujant tretinio amino bazei, ir šį bis(N-acilintą)sulfonamidą paveikia dviem ekvivalentais stiprios bazės, kad susidarytų druska.

27. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame acilinimo agentą parenka iš anhidridų ir rūgščių chloranhidridų.

28. Būdas pagal 27 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame acilinimo agentą parenka iš acto rūgšties anhidrido, propiono rūgšties anhidrido ir sviesto rūgšties anhidrido.

29. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame A parenka iš oksazolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofurilo, indenilo, benztienilo, izoksazolilo, pirazolilo, ciklopentenilo, ciklopentadienilo, benzindazolilo, benzopiranopirazolilo, fenilo ir piridilo.

30. Būdas pagal 29 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame A parenka iš imidazolilo, izoksazolilo ir pirazolilo.

31. Junginio pagal 1 punktą, apimant ir tą, kuriame A yra tetrazolis arba piridinis; arba indanonas, kai R^3 yra alkilas arba karboksialkilas; arba pagal bet kurį iš 1-19 punktų, panaudojimas medikamentų, kurie vartojami uždegiminio arba su uždegimu susieto sutrikimo gydymui, gamyboje.

32. Panaudojimas pagal 31 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame būklė yra uždegimas.

33. Panaudojimas pagal 31 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame būklė yra su uždegimu susietas sutrikimas.

5 34. Panaudojimas pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame su uždegimu susietas sutrikimas yra skausmas.

35. Panaudojimas pagal 34 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame skausmas yra susietas su vėžiu.

10 36. Panaudojimas pagal 34 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame skausmas yra danties skausmas.

15 37. Panaudojimas pagal 31 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame medikamentas yra formoje, skirtoje švirkšti į veną.

38. Panaudojimas pagal 31 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame medikamentas yra formoje, skirtoje švirkšti į raumenis.

20

25

30