

(19)



(10) **LT 4830 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4830**

(51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/38**

(21) Paraiškos numeris: **2000 097**

(22) Paraiškos padavimo data: **2000 10 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 03 26**

(45) Patento paskelbimo data: **2001 08 27**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/ES99/00098**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 04 15**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 10 12**

(30) Prioritetas: **P 9800793, 1998 04 15, ES**

(72) Išradėjas:

Ramon MERCE-VIDAL, ES
Blas ANDALUZ-MATARO, ES
Jordi FRIGOLA-CONSTANSA, ES

(73) Patento savininkas:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., Avenida Mare de Deu de Montserrat
221, E-08041 Barcelona, ES

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

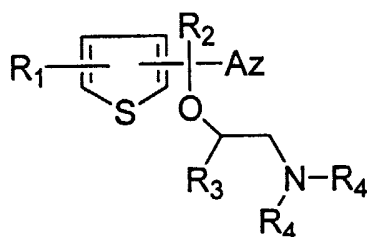
Tienilazolilalkoksietanaminai, jų gavimas ir jų pritaikymas vaistams

(57) Referatas:

Tienilazolilalkoksietanaminai (I), kuriuose R₁ yra vandenilio atomas, halogenas arba žemesniojo alkilo radikalas, R₂, R₃ ir R₄, nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą arba žemesniojo alkilo radikalą, o Az yra 5-naris azotą turintis aromatinis N-metilpakeistas heterociklas, kuriame yra nuo vieno iki trijų azoto atomų, pasižymi analgetiniu aktyvumu žinduoliams, įskaitant žmogų. Junginiai (I) gali būti gauti, pavyzdžiui, veikiant hidroksitienilazolo darinį (IV) atitinkamu N-(etil)amino dariniu. Junginiai (IV) yra tinkami tarpiniai produktai junginių (I) sintezėje. Junginiai (I) gali būti naudojami žmonių ir/arba veterinarinėje medicinoje.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su tienilazolilalkoksietanaminais, kurių bendroji formulė (I), bei su jų fiziologiškai priimtinais druskomis, su jų gavimo metodikomis, su jų panaudojimu vaistams žmonių ir/arba veterinarinėje terapijoje ir su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina tokie junginiai.



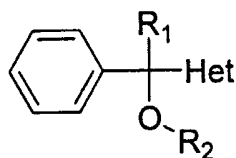
(I)

Naujieji junginiai – šio išradimo objektas – gali būti naudojami farmacijos pramonėje kaip tarpiniai junginiai ir vaistų gamyboje.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su naujais tienilazolilkarbinolių dariniais, kurių bendroji formulė (IV), tinkamais naudoti kaip pradinės medžiagos arba kaip tarpiniai junginiai (I) bendrosios formulės junginių sintezėje.

Išradimo kilmė

Mūsų patentinėje paraiškoje EP 289380 aprašėme įvairius fenilpirazolilkarbinolius, kurių bendroji formulė (II):



(II),

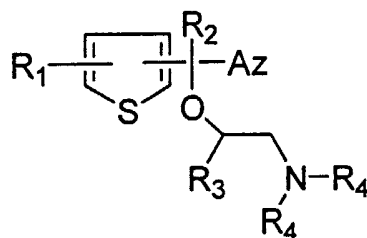
kurioje R_1 reiškia vandenilio atomą arba alkilo grupę; R_2 reiškia aminoalkilo radikalą, o Het reiškia azolą.

Dabar mes atradome, kad pakeitus benzeno žiedą tiofeno žiedu gaunami nauji (I) bendrosios formulės junginiai, kurie turi kai kurias įdomias biologines savybes. Šios savybės daro naujuosius junginius ypatingai tinkamus naudoti žmonių ir/arba veterinarinėje terapijoje. Junginiai, kurie yra šio patento objektas, yra tinkami kaip analgetinį aktyvumą turintys agentai.

Smulkus išradimo aprašymas

Šiame išradime yra pateikiami junginiai, pasižymintys stipriu analgetiniu aktyvumu.

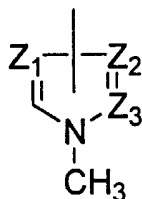
Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, atitinka bendrąją formulę (I):



(I)

kurioje

R_1 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą arba žemesniojo alkilo radikalą; R_2 , R_3 ir R_4 reiškia vandenilio atomą arba žemesniojo alkilo radikalą; o Az reiškia azotą turintį heterociklinį N-metilpakeistą aromatinį penkianarį žiedą, turintį nuo vieno iki trijų azoto atomų, kurio bendroji formulė (III):



kurioje Z_1 , Z_2 ir Z_3 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia azoto atomą arba CH, su sąlyga, kad bent vienas iš Z_1 , Z_2 arba Z_3 yra CH.

Terminas "žemesnysis alkilas" reiškia linijinę arba šakotąją anglies atomų grandinę, kurioje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, tokią kaip, pavyzdžiui, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, antr.-butilas ir tret.-butilas.

Naujieji (I) bendrosios formulės junginiai turi bent vieną asimetrinį anglies atomą ir todėl gali būti pagaminti enantiomeriškai grynų formų pavidalu arba kaip racematai. Junginių (I) racematai gali būti išskirstyti į jų optinius izomerus įprastais būdais, tokiais kaip, pavyzdžiui, atskyrimas panaudojant chiralinę chromatografiją arba jų diastereoizomerinių druskų, kurios gali būti pagaminamos veikiant junginius (I) enantiomeriškai gynomis rūgštimis, frakcinę kristalizaciją. Be to, jie taip pat gali būti gaunami enantioselektyvios sintezės būdu naudojant chiralinius pirmtakus, geriausia enantiomeriškai gynus tienilazolilkarbinolius.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su (I) bendrosios formulės junginių fiziologiškai priimtinomis druskomis, ypač mineralinių rūgščių, tokių kaip hidrochlorido, hidrobromido, fosfato, sulfato, nitrato rūgščių, ir organinių rūgščių, tokių kaip citrinų, pieno, fumaro, gintaro arba jų darinių, p-toluensulfonrūgšties, metansulfonrūgšties, kamfosulfonrūgšties ir t.t., adityvinėmis druskomis.

Viename šio išradimo realizavimo variante pateikiamas (I) formulės junginys, kuriame R_1 yra halogeno atomas, kur šis halogeno atomas reiškia fluoro, chloro arba bromo atomą.

Ypatingame šio išradimo realizavimo variante pateikiamas (I) formulės junginys, pasirinktas iš tokios grupės:

- [1] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [2] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo citratas;
- [3] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-3-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [4] 2-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-imidazolas;
- [5] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-3-metil-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [6] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-5-metil-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [7] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-5-brom-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [8] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-4-brom-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [9] 5-{1-[2-(dimetilamino)etoksi]-1-(2-tienil)etil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [10] (+)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [11] (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas;
- [12] (+)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo citratas;
- [13] (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo citratas;

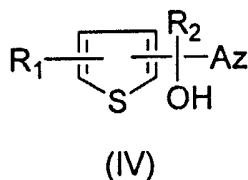
[14] (+)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo D-toluiltartratas; ir

[15] (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo D-toluiltartratas.

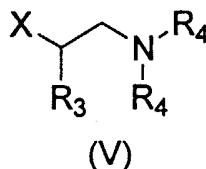
Naujieji (I) bendrosios formulės dariniai, kuriuose R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir Az turi anksčiau minėtas reikšmes, gali būti pagaminami toliau aprašomais būdais:

A BŪDAS

Veikiant junginį, kurio bendroji formulė IV:



junginiu, kurio bendroji formulė V:



kuriuose R_1 – R_4 ir Az turi anksčiau minėtas reikšmes, o X reiškia halogeno atomą, geriausia chlorą, arba atskylandčią grupę, tokią kaip tozilo- arba meziloksigrupė.

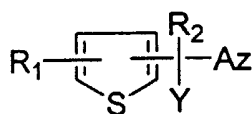
IV bendrosios formulės junginio reakcija su V bendrosios formulės junginiu, esančiu bazės arba druskos formoje, vykdoma esant atitinkamam tirpikliui, tokiam kaip angliavandenilis, kaip, pavyzdžiui, benzenas arba toluenas, arba halogenintuose tirpikliuose, tokiuose kaip chlormetanas arba tetrachlormetanas, arba eteriuose, tokiuose kaip tetrahidrofuranas, arba aprotoniniuose dipoliniuose tirpikliuose, tokiuose kaip dimetilsulfoksidas arba dimetilformamidas.

Reakciją pageidautina vykdyti esant atitinkamos bazės, tokios kaip mineralinės bazės, pavyzdžiui, natrio hidroksido arba kalio hidroksido, arba natrio arba kalio karbonatų arba rūgščiųjų karbonatų.

Reakciją pageidautina vykdyti esant tarpfaziniam katalizatoriui, tokiam kaip tetrabutilamonio bromidas, trietilbenzilamonio chloridas arba kraun-eteriai, temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros.

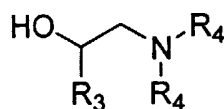
B BŪDAS

Veikiant junginį, kurio bendroji formulė VI:



(VI)

junginiu, kurio bendroji formulė VII:



(VII)

kuriose nuo $R_1 - R_4$ ir Az turi anksčiau minėtas reikšmes, o Y reiškia halogeno atomą, geriausia chlorą, atskylančią grupę, tokią kaip toziloksi- arba meziloksigrupė, arba hidroksilo radikalą.

VI bendrosios formulės junginio reakcija su VII bendrosios formulės junginiu, esančiu bazės arba druskos formoje, vykdoma esant atitinkamam tirpikliui, tokiam kaip angliavandenilis, kaip, pavyzdžiui, benzenas arba toluenas, arba halogenintuose tirpikliuose, tokiuose kaip chlormetanas arba tetrachlormetanas, arba eteriuose, tokiuose kaip tetrahidrofuranas, arba aprotoniniuose dipoliniuose tirpikliuose, tokiuose kaip dimetilsulfoksidas arba dimetilformamidas.

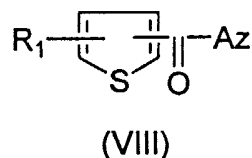
Reakciją pageidautina vykdyti esant atitinkamos bazės, tokios kaip mineralinės bazės, pavyzdžiui, natrio hidroksido arba kalio hidroksido, arba natrio arba kalio karbonatų arba rūgščiųjų karbonatų.

Reakcija gali būti vykdoma esant tarpfaziniam katalizatoriui, tokiam kaip tetrabutilamonio bromidas, trietilbenzilamonio chloridas arba kraun-eteriai, temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros.

Kai Y reiškia hidroksilo radikalą, reakciją geriausia vykdyti esant stiprios rūgštis, tokios kaip sieros rūgštis, be tirpiklio arba esant atitinkamo tirpiklio, tokio kaip benzenas, temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros.

C BŪDAS

Redukuojant junginį, kurio bendroji formulė VIII:

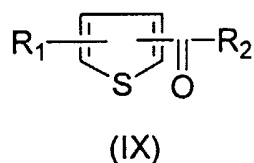


kurioje R₁ ir Az turi anksčiau minėtas reikšmes, ir gaunant IV bendrosios formulės tarpinį junginį, kuriame R₁ ir Az turi anksčiau minėtas reikšmes, o R₂ reiškia vandenilio atomą.

Redukcija vykdoma hidridais, tokiais kaip aliuminio hidridas ir ličio hidridas atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, eteris, kaip antai tetrahidrofuranas, dimetilo eteris arba dioksanas, arba kitu atveju boro hidridu ir natriu alkoholyje, tokiame kaip metanolis arba etanolis, arba dar kitu atveju vandeniliu atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip alkoholis, angliavandenilis arba eteris, su atitinkamu katalizatoriumi, tokiu kaip Renėjaus nikelis, platinos oksidas arba paladis. Pageidautina, kad hidrinimo atveju vandenilio slėgis būtų tarp 1,01 ir 20,2 barų (tarp 1 ir 20 atmosferų), temperatūra gali kisti tarp 20 ir 100 °C, o reakcijos laikas – tarp 1 ir 24 valandų.

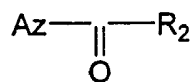
D BŪDAS

Prijungiant metaloorganinius junginius prie karbonilinių junginių, pavyzdžiui, veikiant karbonilinį junginį, kurio bendroji formulė IX:



metaloorganiniais reagentais, kurių bendroji formulė Az-M (D-1 būdas),

arba kitu atveju (D-2 būdas), veikiant karbonilinį junginį, kurio bendroji formulė X:



(X)

metaloorganiniais reagentais, kurių bendroji formulė XI:



(XI)

kuriose R_1 , R_2 ir Az turi anksčiau minėtas reikšmes, o M reiškia ličio atomą arba Grinjaro reagentų MgX grupę, kurioje X reiškia halogeną, geriausia bromo atomą,

šiose reakcijose gaunant IV bendrosios formulės tarpinį junginį, kuriame R_1 , R_2 ir Az turi anksčiau minėtas reikšmes.

E BŪDAS

(I) bendrosios formulės junginio druskos yra pagaminamos veikiant (I) bendrosios formulės junginį neorganinė rūgštimi, tokia kaip hidrochlorido rūgštis, hidrobromido rūgštis, fosfato rūgštis, sulfato rūgštis, nitrato rūgštis, arba organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip citrinų, pieno, fumaro, gintaro arba jos dariniai, p-toluensulfonrūgštis, metansulfonrūgštis, ir t.t., tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip metanolis, etanolis, etilo eteris, etilacetatas, acetonitrilas arba acetonas, gaunant atitinkamas druskas pagal įprastas nusodinimo arba kristalizacijos metodikas.

F BŪDAS

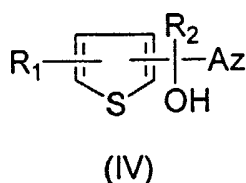
(I) bendrosios formulės junginių enantiomeriškai grynų formų gavimas pagal šį išradimą yra paremtas raceminio amino optinių izomerų perskyrimu panaudojant optiškai aktyvią rūgštį, kurios bent vienas iš enantiomerų gali sudaryti diastereomerinę druską tarp (I) bendrosios formulės junginio enantiomero ir chiralinės rūgšties, tokios kaip, tarp kitų, vyno rūgštis ir jos

dibenzoilvyno, ditoluilvyno rūgšies ir kiti dariniai, pieno rūgštis, migdolų rūgštis ir jos dariniai, kamforsulfonrūgštis ir jos dariniai, enantiomero. Ši chiralinė rūgštis gali būti naudojama viena arba ji gali sudaryti dalį mišinio su kitomis neorganinėmis ir organinėmis rūgštimis, tiek chiralinėmis, tiek ir nechiralinėmis, tokiomis kaip hidrochlorido rūgštis, p-toluensulfonrūgštis, metansulfonrūgštis, kur jos molinis santykis yra nuo 0,5 % iki 50 %. Geriausia chiralinę rūgštį pasirinkti iš (-)-ditoluil-L-vyno rūgšties ir (+)-ditoluil-L-vyno rūgšties, arba gryną, arba kitu atveju sumaišytą su p-toluensulfonrūgštimi.

Ši reakcija vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip vanduo, acetonas, acetonitrilas, metanolis, etanolis, izopropanolis, tret-butanolis, dichlormetanas, chloroformas, anglies tetrachloridas, dimetilformamidas, dimetilsulfoksidas, etilacetatas, tetrahidrofuranas, 1,4-dioksanas, etilenglikolis, 1,2-dimetoksietanas, ir bendrai imant, bet koks tirpiklis, tinkamas naudoti cheminiame procese. Reakcija gali būti atliekama temperatūrų intervale tarp -20°C ir reakcijos mišinio virimo temperatūros. Diastereoizomerinė druska, kai ji susidaro, gali būti išskirta įprastais metodais, tokiais kaip frakcinė kristalizacija, chromatografija ir kiti metodai. Ši perskyrimo metodika gali būti naudojama (I) bendrosios formulės junginio raceminiams mišiniams perskirti (t.y. tokiems mišiniams, kuriuose abu enantiomerai yra randami 1:1 santykiu), arba perskirti neraceminiams (I) bendrosios formulės junginio mišiniams (mišiniams, kuriuose vienas iš enantiomerų yra pagrindinis komponentas), gautiems bet koku fiziniu arba cheminiu metodu.

Išradime pateikiamos farmacinės kompozicijos, kuriose, apart farmaciškai priimtinos pagalbinės medžiagos, yra bent vienas (I) bendrosios formulės junginys arba bent viena iš jo fiziologiškai priimtinių druskų. Išradimas taip pat yra susijęs su (I) bendrosios formulės junginio ir jo fiziologiškai priimtinių druskų panaudojimu vaisto, turinčio analgetinį aktyvumą, gamyboje.

Išradimas taip pat yra susijęs su naujais tienilazolilkarbinolių dariniais, kurių bendroji formulė (IV):



kurioje

R_1 yra vandenilio arba halogeno atomas arba alkilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus;

R_2 yra vandenilio atomas arba alkilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus;

Az yra N-metilpirazolas.

(IV) formulės junginiai yra tinkami kaip pradinės arba kaip tarpinės medžiagos (I) bendrosios formulės junginių sintezėje.

Ypatingame šio išradimo įgyvendinimo variante (IV) formulės junginiai yra pasirinkti iš tokios grupės:

[16] 5-(α -hidroksi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolas;

[17] 5-(α -hidroksi-3-metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolas;

[18] 5-(α -hidroksi-5-metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolas;

[19] 5-(α -hidroksi-5-brom-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolas;

[20] 5-(α -hidroksi-4-brom-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolas; ir

[21] 5-[1-hidroksi-1-(2-tienil)etil]-1-metil-1*H*-pirazolas.

Toliau duodamuose pavyzdžiuose aprašytas naujųjų šio išradimo junginių gavimas. Taip pat aprašyti kai kurie jų panaudojimo atvejai įvairiose pritaikymo srityse, bei galeninių preparatų receptūros, kurias galima taikyti šio išradimo junginiams.

Dabar pateikiami pavyzdžiai yra skirti iliustracijos tikslams ir jokių būdu neturi būti laikomi ribojančiais išradimo apimtį.

A BŪDAS

1 pavyzdys. 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo gavimas

18 g 5-(α -hidroksi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo, 26,7 g N-(2-chloretil)dimetilamino hidrochlorido, 150 ml 50 % NaOH, 300 ml tolueno ir 1 g tetrabutilamonio bromido mišinys purtomas virinant su grįžtamu šaldytuvu 24 valandas. Atvėsinus, organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu, išdžiovinama natrio sulfatu ir nugarinama iki sausos liekanos. Gauta 21,4 g (87 %) 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo, kuris yra alyva.

Junginiai, pažymėti 3-9 pavyzdžiais, buvo gauti pagal tą patį 1 pavyzdyje aprašytą būdą, o produktų identifikavimo duomenys pateikti 1 lentelėje.

B BŪDAS

1 pavyzdys. 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo gavimas

8,7 g 5-(α -hidroksi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo, 6,23 g 2-(dimetilamino)etanolio ir 0,5 ml koncentruotos sulfato rūgties mišinys 80 ml tolueno purtomas virinant su grįžtamu šaldytuvu, prijungus Dino-Štarko gaudyklę, 8 valandas. Atvėsinus, organinė fazė atskiriama, plaunama natrio rūgščiuoju karbonatu ir vandeniu, išdžiovinama natrio sulfatu ir nugarinama iki sausos liekanos. Gauta 4,7 g (40 %) 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo, kuris yra alyva.

Junginiai, pažymėti 3-9 pavyzdžiais, buvo gauti pagal tą patį 1 pavyzdyje aprašytą būdą, o produktų identifikavimo duomenys pateikti 1 lentelėje.

C BŪDAS

16 pavyzdys. 5-(α -hidroksi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo gavimas

[3,2 g 5-(α -okso-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo tirpalą 100 ml metanolio pridedama 3,2 g borhidrido ir natrio. Mišinys purtomas 1 valandą ir pridedama vandens. Po to tirpalas ekstrahuojamas chloroformu, plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas iki sausos liekanos.

Gaunama 2,9 g (90 %) alyvos, kuri yra 5-(α -hidroksi-2-tienilmetil)-1-metil-1H-pirazolas.

Junginiai, pažymėti 17-20 pavyzdžiais, buvo gauti pagal tą patį 16 pavyzdyje aprašytą būdą, o produktų identifikavimo duomenys pateikti 3 lentelėje.

D BŪDAS

16 pavyzdys. 5-(α -hidroksi-2-tienilmetil)-1-metil-1H-pirazolo gavimas

Į atšaldytą iki -5°C ir laikomą azoto atmosferoje 11,6 g N-metilpirazolo tirpalą 100 ml bevandenio tetrahidrofurano sulašinama 100 ml 1,6 M butiličio tirpalo heksane. Į gautą suspensiją -78°C temperatūroje sulašinamas 15,9 g 2-tiofenkarboksaldehido tirpalas bevandeniame tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys purtomas 4 valandas, temperatūrai leidžiama pakilti iki -20°C ir hidrolizuojama 100 ml vandens. Tetrahidrofuranas nugarinamas, o vandeninė fazė ekstrahuojama chloroformu. Organinė fazė plaunama vandeniu, išdžiovinama natrio sulfatu ir nugarinama iki sausos liekanos. Gautas negrynas produktas suspenduojamas petrolio eteryje ir nudekantuojamas. Gaunama 23,5 g (85 %) alyvos; ši alyva yra 5-(α -hidroksi-2-tienilmetil)-1-metil-1H-pirazolas.

Junginiai, pažymėti 17-21 pavyzdžiais, buvo gauti pagal tą patį 16 pavyzdyje aprašytą būdą, o produktų identifikavimo duomenys pateikti 3 lentelėje.

E BŪDAS

2 pavyzdys. 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo citrato gavimas

Į 20,5 g 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo tirpalą 50 ml etanolio supilamas 16,2 g citrinų rūgšties monohidrato tirpalas 40 ml etanolio. Baltos medžiagos pavidalu į nuosėdas iškrenta 31 g (88 %) 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo citrato, kurio

lydymosi temperatūra yra 115-116 °C. Produkto identifikavimo duomenys yra pateikti 1 lentelėje.

Junginiai, pažymėti 12 ir 13 pavyzdžiais, buvo gauti pagal tą patį 2 pavyzdyje aprašytą būdą, o produktų identifikavimo duomenys pateikti 2 lentelėje.

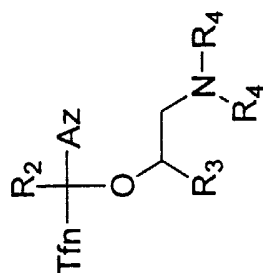
F BŪDAS

11 pavyzdys. (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo gavimas

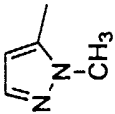
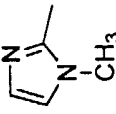
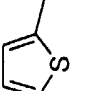
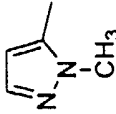
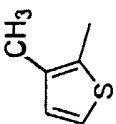
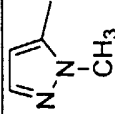
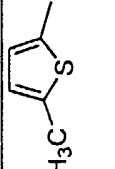
Į 16,6 g ($\pm$)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo tirpalą 63 ml izopropanolio pridedama 12,09 g (-)-di-O,O'-p-toluil-L-vyno rūgštis. Tirpalas šildomas ir pridedama 6,95 g p-toluensulfonrūgštis monohidrato. Po to tirpalui leidžiama atvėsti ir į jį įpilama 158 ml etilo eterio. Baltos kietos medžiagos pavidalu iškrenta 9,4 g L-ditoluiltartrato, kurio diastereomerinis santykis, nustatytas ¹H-BMR, kapiliarine elektroforeze ir HPLC, naudojant AGP (α -glikoproteinas) chiralinę kolonėlę, yra (94:6). 9,2 g šios kietos medžiagos veikiama 0,16 g (0,06 ekvivalento) p-toluensulfonrūgštis monohidrato ir perkristalinama iš 44 ml izopropanolio. Gauta 6,8 g L-ditoluiltartrato (95,4:4,6). Kitas perkristalinimas iš 30 ml izopropanolio su 91,3 mg (0,046 ekvivalento) p-toluensulfonrūgštis monohidrato duoda 5,55 g druskos (97,7:2,3). Galutinis perkristalinimas iš izopropanolio su 38,1 mg (0,023 ekvivalento) p-toluensulfonrūgštis monohidrato duoda 4,34 g (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo L-ditoluiltartrato (15 pavyzdys), kuris yra balta kieta medžiaga, lyd. temp. 130-131 °C; enantiomerinis grynumas 98,5 % (97 % ee), kuris buvo nustatytas HPLC, naudojant AGP (α -glikoproteinas) chiralinę kolonėlę; $[\alpha]_D = -85,4$ (c = 2,0 MeOH). Alkanizuojant (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo L-ditoluiltartrato druską, kiekybiškai buvo gautas produktas - (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolas, $[\alpha]_D = -31,8$ (c = 2,0 MeOH).

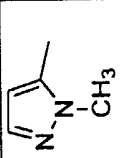
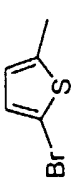
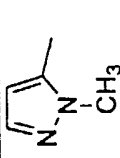
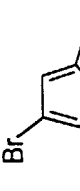
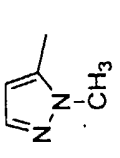
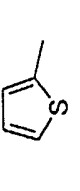
Junginiai, pažymėti 10 ir 14 pavyzdžiais, buvo gauti pagal tuos pačius 11 ir 15 pavyzdžiuose aprašytus būdus, o produktų identifikavimo duomenys pateikti 2 lentelėje.

1 lentelė

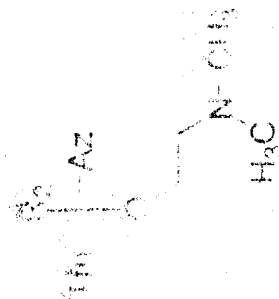


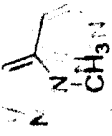
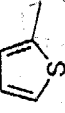
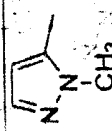
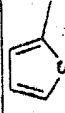
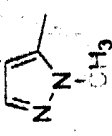
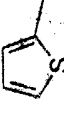
Pvz	Az	Tfn	R ₂	R ₃	R ₄	Bazė ar druska	Lyd. temp. (°C)	¹ H-BMR (MHz) (tirpiklis) δ	IR cm ⁻¹
1			H	H	CH ₃	bazė	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,24 (s, 6H), 2,54 (t, J=6 Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 6,17 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, J=1,8 Hz, 1H)	(plėvelė) 2944, 2863, 2821, 2771, 1457, 1100, 1092, 1066, 1056, 1042, 705, 651
2			H	H	CH ₃	citratas	115-116	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 2,51 (AB sistema, J=15 Hz, 2H), 2,71 (AB sistema, J=15 Hz, 2H), 2,66 (s, 6H), 3,18 (m, 2H), 3,70-3,80 (pl, 5H, δ=3,74, s), 6,07 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,57 (m, 1H)	(KBr) 3300-2300 (plati), 1732, 1589, 1475, 1398, 1380, 1356, 1220, 1203, 1183

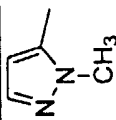
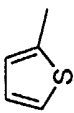
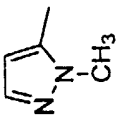
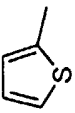
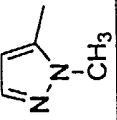
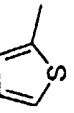
3			H	H	CH ₃	bazé	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,24 (s, 6H), 2,54 (t, J=6 Hz, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,59 (s, 1H), 6,08 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=5 Hz, J'=1,2 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,30 (dd, J=5 Hz, J'=3 Hz, 1H), 1H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1H)	(plévelé) 2942, 2819, 2769, 1456, 1103, 783, 753
4			H	H	CH ₃	bazé	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,24 (s, 6H), 2,56 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,85 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H)	(plévelé) 2943, 2864, 2820, 2770, 1496, 1456, 1278, 1103, 1056, 772, 702
5			H	H	CH ₃	bazé	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,14 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,54 (t, J=6 Hz, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,74 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,80 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H)	(plévelé) 2944, 2866, 2821, 2772, 1455, 1100, 1092, 1067, 1055, 1042, 782, 715
6			H	H	CH ₃	bazé	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,24 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,53 (t, J=6 Hz, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 6,17 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J=1,5 Hz, 1H)	(plévelé) 2944, 2863, 2820, 2772, 1456, 1286, 1101, 1092, 1067, 1055, 1042, 798, 783, 762, 652

7			H	H	CH ₃	bazé	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,25 (s, 6H), 2,55 (t, J=6 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,20 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J=4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=4 Hz, 1H), 7,40 (d, J=2,1 Hz, 1H)	(plévelé) 2943, 2864, 2821, 2772, 1441, 1101, 1093, 1066, 1055, 1042, 968, 793, 761, 651
8			H	H	CH ₃	bazé	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,23 (s, 6H), 2,53 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,72 (s, 1H), 6,18 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J=2,1 Hz, 1H)	(plévelé) 2994, 2864, 2821, 2772, 1456, 1344, 1101, 1093, 1056, 1042, 780
9			CH ₃	H	CH ₃	bazé	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,91 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,52 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 6,31 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,41 (d, J=1,5 Hz, 1H)	(plévelé) 2940, 2819, 2770, 1456, 1369, 1235, 1108, 1041, 930, 699

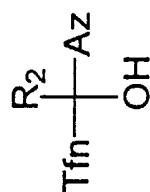
2 lentelė

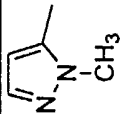
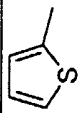
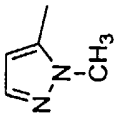
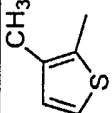
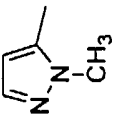
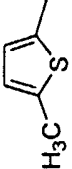


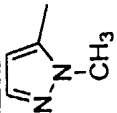
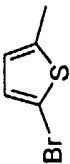
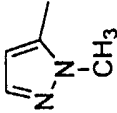
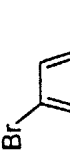
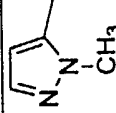
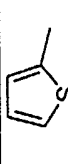
PvZ		Tfn	R ₂	Bazė ar druska	Optinis vymėras (α)	Enantiomerinis grynumas %	Specifinis sukimas (c=2,0 CH ₂ Cl ₂)	Lyd. temp. (°C)
10			H	bazė	(+)	99	+31,8 (c=2,0 CH ₂ Cl ₂)	alyva
11			H	bazė	(+)	99,5	-31,8 (c=2,0 CH ₂ Cl ₂)	alyva
12			H	citrata			+2,8 (c=2,0 CH ₂ Cl ₂)	121-122

13			H	citratas	(-)	98,5	-2,3 (c=2,0 CH ₂ Cl ₂)	121-122
14			H	(D)-ditoluil-tartratas	(+)	99	+87,5 (c=2,0 CH ₂ Cl ₂)	130-131
15			H	(L)-ditoluil-tartratas	(-)	98,5	-85,4 (c=2,0 CH ₂ Cl ₂)	130-131

3 lentelė



Pvz	Az	Tfn	R ₂	Bazė ar druska	Lyd. temp. (°C)	¹ H-BMR (MHz) (tirpiklis) δ	IR cm ⁻¹
16			H	bazė	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,67 (s, 3H), 5,00 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,06 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,27 (d, J=5,1 Hz, 1H)	(pėvelė) 3210 (plati), 1433, 1400, 1284, 1201, 1055, 1037, 1003, 781, 760, 706
17			H	bazė	109-111	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,19 (s, 3H), 2,63 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,13 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,16 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J=1,5 Hz, 1H)	(KBr) 3199 (plati), 1400, 1282, 1200, 1060, 998, 940, 796, 776, 732
18			H	bazė	131-132	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,46 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,04 (d, J=4,6 Hz, 1H), 6,25 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J=1,8 Hz, 1H)	(KBr) 3163 (plati), 3100, 1282, 1206, 1025, 1010, 801, 788

19			H	bazé	107-109	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,76 (s, 3H), 3,86 (pl, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,20 (d, J=1,8 Hz), 6,61 (d, J=4,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1H)	(KBr) 3170 (plati), 3104, 1440, 1395, 1205, 1181, 1025, 1011, 966, 800, 791
20			H	bazé	95-6	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,60 (pl, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,08 (s, 1H), 6,20 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1H)	(KBr) 3112 (plati), 1397, 1343, 1205, 1182, 1132, 1052, 823, 795, 768
21			CH ₃	bazé	130-131	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,00 (s, 3H), 3,27 (pl, 1H), 3,68 (s, 3H), 6,26 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1H)	(KBr) 3264 (plati), 1384, 1221, 1159, 1114, 802, 779, 707

**Analgetinis aktyvumas: fenilbenzochinono sukeltų traukulių inhibavimas
pelėse**

Buvo naudojamas Siegmund (E. Siegmund, et al. *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1957, 95, 729) aprašytas metodas. Bandyje naudoti Swiss pelių patinėliai, sveriantys tarp 17 ir 22 gramų; grupėse buvo mažiausiai keturi gyvuliukai.

Traukuliai buvo sukeliami suleidžiant i.p. fenil-p-benzochinoną (25 mg/kg 0,02 % tirpalo etanolis/vanduo – 5 % t/t – su Evans mėliu, esant 0,1 % p/t sumaišymo santykiui). Traukuliai skaičiuojami 15 minučių pradedant nuo injekcijos momento. Tiriamieji produktai buvo suspenduojami gumiarabike (5 % p/t) ir distiliuotame vandenyje ir įvedami peroraliniu būdu, imant 160 mg/kg dozę, 60 minučių prieš fenilbenzochinono injekciją. Nustatoma kiekvieno produkto parodyta inhibicija, etalonu priimant gyvuliukų, gavusių kontrolę, grupės traukulius. Šie gyvuliukai gavo tik tirpiklį peroraliniu būdu 60 minučių prieš fenilbenzochinono injekciją.

Gauti rezultatai su kai kuriais produktais duoti kaip pavyzdys 4 lentelėje.

4 lentelė

**Analgetinis aktyvumas: fenilbenzochinono sukeltų traukulių inhibavimas
pelėse**

Produkto dozė: 160 mg/kg; peroralinis įvedimo būdas

Produktas	Traukulių inhibavimo %
1 pavyzdys	71
2 pavyzdys	65
5 pavyzdys	45
9 pavyzdys	37
12 pavyzdys	52
13 pavyzdys	87
Acetilsalicilo rūgštis	51
N-acetil-p-aminofenolis	34

Priimant dėmesin geras farmakodinamines savybes, šio išradimo tienilazolilalkoksietanamino dariniai gali būti patenkinamai naudojami žmonių ir gyvūnų terapijoje, ypačiai gydant vidutinio stiprumo - stiprų skausmą, tokį kaip sėdmeninio nervo skausmas, juosmens gėla, nugaros skausmai, saugyslės patempimas, lūžiai, išnirimas, pooperacinis skausmas, danties skausmas ir t.t.

Žmonių terapijoje šio išradimo junginių skiriamos dozės kinta priklausomai nuo gydomos ligos sunkumo. Paprastai ši dozė bus nuo 100 iki 400 mg/per dieną. Šio išradimo junginiai vartojami, pavyzdžiui, kapsulių forma, tabletėmis arba injekcijoms skirtų tirpalų bei suspensijų forma.

Toliau, kaip pavyzdys, pateikiamos dvi konkrečios šio išradimo junginių galeninės formos.

Farmacinės formos

Injekcijoms (*i.m.*, *i.v.*) skirtos receptūros pavyzdys

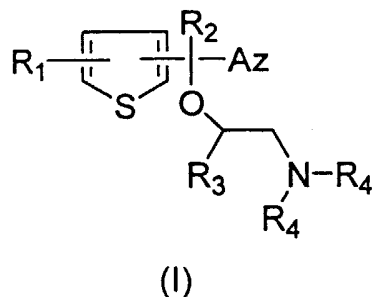
2 pavyzdys	20 mg
Natrio chloridas	ties kiek reikia
HCl 0,1 N arba NaOH 0,1 N	ties kiek reikia
Vanduo injekcijoms, iki	1 ml

Tabletės receptūros pavyzdys

2 pavyzdys	30 mg
Kukurūzų krakmolas	46 mg
Koloidinis silicio dioksidas	1,15 mg
Magnio stearatas	1,15 mg
Povidonas K-90	4,60 mg
Krakkolo gelis	4,60 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	23 mg
Laktozė, iki	230 mg

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Tienilazolilalkoksietanamino darinys, kurio bendroji formulė (I):

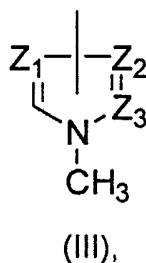


kurioje

R_1 yra vandenilio arba halogeno atomas, arba alkilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus;

R_2 , R_3 ir R_4 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą arba alkilo radikalą, turintį 1-4 anglies atomus; ir

Az reiškia azotą turintį heterociklinį aromatinį penkianarį N-metil-pakaitą turintį žiedą, kuriame yra nuo vieno iki trijų azoto atomų, kurio bendroji formulė (III):



kurioje Z_1 , Z_2 ir Z_3 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia azotą arba CH, ir jo fiziologiškai priimtinos druskos.

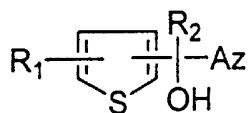
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad halogeno atomas yra fluoro, chloro arba bromo atomas.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš:

- [1] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo;
- [2] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo citrato;
- [3] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-3-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo;
- [4] 2-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-imidazolo;
- [5] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-3-metil-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazolo;

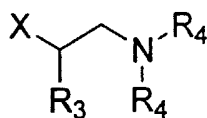
- [6] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-5-metil-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo;
- [7] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-5-brom-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo;
- [8] 5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-4-brom-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo;
- [9] 5-{1-[2-(dimetilamino)etoksi]-1-(2-tienil)etil}-1-metil-1*H*-pirazolo;
- [10] (+)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo;
- [11] (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo;
- [12] (+)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo citrato;
- [13] (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo citrato;
- [13] (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo citrato;
- [14] (+)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo D-toluiltartrato; ir
- [15] (-)-5-{ α -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazolo D-toluiltartrato.

4. (I) bendrosios formulės tienilazolilalkoksietanamino pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio, kurio bendroji formulė (IV):



(IV)

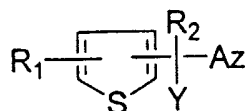
kurioje R_1 , R_2 ir Az turi 1 punkte nurodytas reikšmes, reakciją su junginiu, kurio bendroji formulė (V):



(V)

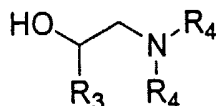
kurioje R_3 ir R_4 turi 1 punkte nurodytas reikšmes, o X reiškia halogeno atomą arba atskylančią grupę.

5. (I) bendrosios formulės tienilazolilalkoksietanamino pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio, kurio bendroji formulė (VI):



(VI)

kurioje R_1 , R_2 ir Az turi 1 punkte nurodytas reikšmes, o Y reiškia halogeno atomą, atskylančią grupę arba hidroksilo grupę;
 reakciją su junginiu, kurio bendroji formulė (VII):



(VII)

kurioje R_3 ir R_4 turi 1 punkte nurodytas reikšmes.

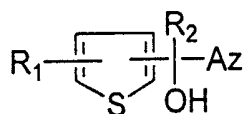
6. Enantiomeriškai gryno (I) bendrosios formulės tienilazolilalkoksietanamino pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima (I) bendrosios formulės junginio raceminio mišinio perskyrimą sudarant druską su enantiomeriškai gryna rūgštimi.

7. (I) bendrosios formulės tienilazolilalkoksietanamino darinio pagal 1 punktą fiziologiškai priimtinos druskos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima (I) bendrosios formulės junginio reakciją su neorganine rūgštimi arba organine rūgštimi esant tirpiklio.

8. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina bent vienas (I) bendrosios formulės tienilazolilalkoksietanamino darinys arba bent viena iš jo fiziologiškai priimtinių druskų pagal bet kurį iš 1-3 punktų ir farmaciškai priimtina pagalbinė medžiaga.

9. (I) bendrosios formulės tienilazolilalkoksietanamino darinio arba bent vienos iš jo fiziologiškai priimtinių druskų pagal bet kurį iš 1-3 punktų panaudojimas vaisto, pasižyminčio analgetiniu aktyvumu žinduoliams, įskaitant žmogų, gamyboje.

10. Junginys, kurio bendroji formulė (IV):



(IV)

kurioje R_1 ir R_2 turi 1 punkte nurodytas reikšmes, o Az reiškia N-metilpirazolą,

kaip tarpinis junginys (I) bendrosios formulės junginiui pagal 1 punktą gauti.

11. Junginys pagal 10 punktą, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad jį pasirenka iš:

[16] 5-(α -hidroksi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo;

[17] 5-(α -hidroksi-3-metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo;

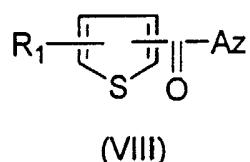
[18] 5-(α -hidroksi-5-metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo;

[19] 5-(α -hidroksi-5-brom-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo;

[20] 5-(α -hidroksi-4-brom-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazolo; ir

[21] 5-[1-hidroksi-1-(2-tienil)etil]-1-metil-1*H*-pirazolo.

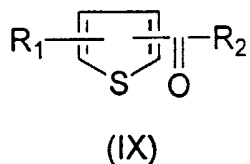
12. (IV) bendrosios formulės junginio pagal 10 punktą, kuriame R_2 reiškia vandenilio atomą, gavimo būdas, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad jis apima junginio, kurio bendroji formulė (VIII):



kurioje R_1 turi 1 punkte nurodytą reikšmę, o Az reiškia N-metilpirazolą, redukciją.

13. Būdas pagal 12 punktą, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad šią redukciją vykdo panaudojant redukcijos agentą, pasirinktą iš grupės, sudarytos iš metalų hidridų, arba vandeniliu esant katalizatoriui.

14. (IV) bendrosios formulės junginio pagal 10 punktą gavimo būdas, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad jis apima karbonilinio junginio, kurio bendroji formulė (IX):

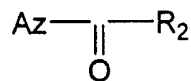


kurioje R_1 ir R_2 turi 1 punkte nurodytas reikšmes, prijungimą prie metaloorganinio reagento, kurio bendroji formulė



kurioje Az reiškia N-metilpirazolą, o M reiškia ličio atomą arba Grinjaro reagentų MgX grupę, kurioje X reiškia halogeną.

15. (IV) bendrosios formulės junginio pagal 10 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima karbonilinio junginio, kurio bendroji formulė (X):



(X)

kurioje R_2 turi 1 punkte nurodytą reikšmę, o Az reiškia N-metilpirazolą, prijungimą prie metaloorganinio reagento, kurio bendroji formulė (XI):



(XI)

kurioje R_1 turi 1 punkte nurodytą reikšmę, o M reiškia ličio atomą arba Grinjaro reagentų MgX grupę, kurioje X reiškia halogeną.