



(10) **LT 4879 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

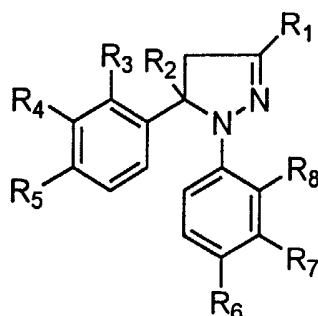
- (11) Patento numeris: **4879** (51) Int. Cl.⁷: **C07D231/06**
A61K 31/41
- (21) Paraiškos numeris: **2000 108**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 11 28**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 09 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2002 01 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/ES99/00156**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 05 27**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 11 28**
- (30) Prioritetas: **P9801129, 1998 05 29, ES**
- (72) Išradėjas:
Maria Rosa CUBERES-ALTISENT, ES
Juana Maria BERROCAL-ROMERO, ES
Maria Montserrat CONTIJOCH-LLOBET, 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:
Pirazolino dariniai, jų gavimas ir jų panaudojimas vaistams
- (57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su naujais pirazolino dariniais, kurių bendroji formulė (I), bei su jų fiziologiškai priimtinais druskomis, su jų panaudojimu vaistams žmonių arba veterinarinėje terapijoje ir su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina šie junginiai. Naujieji junginiai gali būti naudojami farmacijos pramonėje kaip tarpiniai junginiai ir vaistų gamyboje. Ypatingai jie gali būti naudojami gaminti vaistams, skirtiems gydyti uždegimams ir kitoms su uždegimu susijusioms būklėms, bei kitiems procesams, kuriuose tarpininkauja ciklooksigenazė-2, pavyzdžiui, artritui, gydyti skausmui arba karščiavimui.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujais pirazolino dariniais, kurių bendroji formulė (I), ir su jų fiziologiškai priimtinomis druskomis, su jų pagaminimo metodikomis, su jų panaudojimu vaistams žmonių arba veterinarinėje terapijoje ir su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina šie junginiai.



(I)

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

Išradimo kilmė

Nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (NSAIDS) yra tradiciškai klasifikuojami kaip priešuždegiminiai, antipiretiniai ir analgetiniai agentai uždegimo, karščiavimo ir nedidelio arba vidutinio skausmo simptomų palengvinimui. Pagrindinės šių vaistų indikacijos yra osteoartritas, reumatinis artritas ir kitos sąnarių uždegiminės ligos, o taip pat jais gydoma uždegimai, susiję su nedidelėmis žaizdomis, ir jie yra plataus vartojimo analgetikai. NSAIDS pagrindiniai yra ūmaus uždegiminio atsako inhibitoriai, bet reumatinų susirgimų atveju jie turi mažą poveikį į slypinčius degeneracinius pokyčius, kurie atsiranda audinyje.

Pagrindinio NSAIDS veikimo mechanizmo, teigiančio, kad yra inhibuojama ciklooksigenazė (COX), atradimas [J.R. Vane, *Nature*, **1971**, 231, 232] davė patenkinamą terapinio poveikio paaiškinimą ir parodė svarbą, kad tam tikri prostaglandinai yra uždegiminių ligų tarpininkai [R.J. Flower, J.R.

Vane, *Biochem. Pharm.*, **1974**, 23, 1439; J.R. Vane, R.M. Botting, *Postgrad. Med. J.*, **1990**, 66(Suppl 4), S2]. Klasikinių NSAIDS toksinis poveikis į skrandį, kartu su jų naudingais efektais, yra dėl prostaglandino sintezės slopinimo inhibuojant COX fermentą. Nors NSAIDS sukeltiems virškinimo trakto pažeidimams sumažinti buvo išbandyta keletas strategijų (enterinės dangos, norint apsaugoti nuo adsorbcijos skrandyje, parenterinis vartojimo būdas, provaistų receptūros ir t.t.), nei viena iš šių modifikacijų nedavė žymaus įnašo į svarbių šalutinių reakcijų, tokių kaip prakiurimas ir kraujavimas, apimtį.

Indukuotos prostaglandin-sintetazės, pavadintos ciklooksigenaze-2 (COX-2), skirtingos nuo sudėtinio fermento, dabar vadinamo ciklooksigenaze-1 (COX-1), atradimas [J. Sirois, J.R. Richards, *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, 6382] atnaujino susidomėjimą naujų prieš uždegiminių vaistų kūrimu. COX-2 izoformos identifikavimas atvedė prie hipotezės, kad ji gali būti atsakinga už prostaglandinų gaminimąsi vietose, kur atsiranda uždegimas. Iš to seka, kad selektyvus šio izofermento inhibavimas turėtų sumažinti uždegimą, neduodamas šalutinių toksinių poveikių į skrandį ir inkstus. COX-1 izofermentas pagrindinai yra ekspresuojamas daugelyje audinių su prostaglandinų sintezės funkcija, kuri reguliuoja normalų ląstelės aktyvumą. Antra vertus, COX-2 izofermento paprastai nėra ląstelėse, bet chroniškų uždegimų atveju COX-2 baltymo kiekis padidėja lygiagrečiai su prostaglandinų perprodukcija [J.R. Vane, R.M. Botting, *Inflamm. Res.*, **1995**, 44, 1]. Tokiu būdu, selektyvus COX-2 inhibitorius turi tas pačias prieš uždegimines, antipiretines ir analgetines savybes, kaip ir įprastas nesteroidinis prieš uždegiminis agentas, taip pat inhibuoja hormonų sukeltus gimdos susitraukimus, turi potencialų priešvėžinį poveikį ir naudingą poveikį apsisaugant nuo Alchaimerio ligos atsiradimo. Antra vertus, selektyvus COX-2 inhibitorius sumažina potencialų toksinį poveikį į virškinimo traktą, sumažina šalutinius poveikius į inkstus ir sumažina kraujo krešėjimo laiko efektus.

COX-1 trimatė erdvinė struktūra buvo nustatyta Rentgeno spindulių difrakcijos metodu [D. Picot, P.J. Loll, R.M. Garavito, *Nature*, **1994**, 367, 243]. Trys iš jos struktūros spiralių sudaro įėjimą į ciklooksigenazės kanalą, o jos tarpas membranoje leidžia arachidono rūgščiai pasiekti aktyvųjį centrą iš vidinės bisluoksnio pusės. Ciklooksigenazės aktyvusis centras yra didelis hidrofobinis kanalas, ir autoriai įrodinėja, kad NSAIDS inhibuoja COX-1,

išstumdami arachidono rūgštį iš viršutinės kanalo dalies. Neseniai [R.S. Service, *Science*, **1996**, 273, 1660] buvo aprašyta COX-2 trimatė erdvinė struktūra, kas leidžia palyginti abiejų izoformų panašumus ir skirtumus ir tokiu būdu tirti naujus vaistus, kurie selektyviai inhibuoja COX-2. COX-1 ir COX-2 struktūros rodo, kad centrai, kur priešuždegiminiai agentai prisijungia prie fermentų, yra labai panašūs, bet skiriasi mažiausiai viena svarbia aminorūgštimi. Didelio tūrio izoleucinas, esantis COX-1 aktyviajame centre, COX-2 yra pakeistas valinu. Šis izoleucinas blokuoja šoninį įdubimą, kuris yra atskirtas nuo abiejų izofermentų pagrindinio ryšio. Užblokuotas COX-1 įdubimas netrukdo prisijungti klasikiniams NSAIDS, bet inhibitorius, reikalaujantis papildomo ryšio taško, kurį duoda šoninis įdubimas, lengviau susijungs su COX-2 negu su COX-1. Iš to seka, kad naujos kartos priešuždegiminių agentų modelis yra toks, kuriame ciklooksigenazės inhibitoriams yra labai svarbus COX-2 šoninis įdubimas.

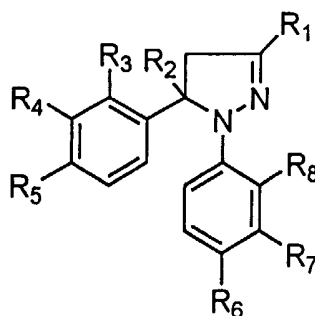
Cheminėje literatūroje buvo aprašyti penki azotą turinčių heterociklinių aromatinių junginių atstovai, pasižymintys COX-2 inhibavimo aktyvumu. Tarp šių azolo darinių yra pirolai [W.W. Wilkerson, *et al*, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 988; W.W. Wilkerson, *et al*, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 988; I.K. Khanna, *et al*, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1619], pirazolai [T.D. Penning, *et al*, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1347; K. Tsuji, *et al*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 987; K. Tsuji, *et al*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 1475] arba imidazolai [Khanna, *et al*, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1634].

Mes dabar atradome, kad naujieji junginiai – (I) formulės pirazolinai – rodo įdomias biologines savybes ir jos daro šiuos junginius ypatingai tinkamus panaudoti žmonių ir/arba veterinarinėje terapijoje. Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, yra tinkami kaip agentai, pasižymintys priešuždegiminiu aktyvumu, ir gydyti kitoms ligoms, kuriose vaidina vaidmenį ciklooksigenazė-2, neturėdami klasikinio NSAIDS toksinio poveikio į skrandį ir inkstus.

Smulkus išradimo aprašymas

Šiame išradime pateikiami nauji pirazolinai, kurie inhibuoja fermentą ciklooksigenazę-2, skirti panaudoti žmonių ir/arba veterinarinėje medicinoje, kaip priešuždegiminiai vaistai, ir gydyti kitoms ligoms, kuriose vaidina

vaidmenį ciklooksigenazė-2, ir jie neturi arba turi mažą toksinį poveikį į skrandį ir inkstus. Todėl šie priešuždegiminiai vaistai turi geresnes saugumo charakteristikas. Naujieji junginiai – šio išradimo objektas – yra Δ^2 -pirazolinų dariniai, taip pat žinomi kaip 4,5-dihidro-1H-pirazolai. Taigi jie yra azotą turintys heterocikliniai junginiai. Iš to seka, kad, skirtingai nuo anksčiau aprašytų azolų, pirazolino žiedai nėra plokšti. Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, turi bendrąją formulę (I):



(I),

kurioje

R_1 reiškia vandenilio atomą, metilą, fluormetilą, difluormetilą, trifluormetilą, karboksirūgštes, 1-4 anglies atomų žemesnio karboksilato, karboksamido grupę arba cianogrupę,

R_2 reiškia vandenilį arba metilo grupę,

R_3 , R_4 , R_7 ir R_8 , vienodi arba skirtingi, reiškia vandenilio atomą, chlorą, fluorą, metilą, trifluormetilą arba metoksigrupę,

R_5 reiškia vandenilio atomą, chlorą, fluorą, metilą, trifluormetilą arba metoksigrupę, su sąlyga, kad – visais atvejais – R_6 reiškia metilsulfonilo, aminosulfonilo arba acetaminosulfonilo grupę,

R_6 reiškia vandenilio atomą, chlorą, fluorą, metilą, trifluormetilą arba metoksigrupę, su sąlyga, kad – visais atvejais – R_5 reiškia metilsulfonilo, aminosulfonilo arba acetaminosulfonilo grupę.

Tuo atveju, kai R_1 reiškia metilo grupę,

R_2 reiškia vandenilio atomą arba metilo grupę,

R_3 ir R_8 , vienodi arba skirtingi, reiškia vandenilio atomą, chlorą, fluorą, metilą arba trifluormetilo grupę,

R_4 reiškia vandenilio, fluoro atomą, metilą arba trifluormetilą arba metoksigrupę,

R₅ reiškia fluoro atomą, trifluormetilą arba trifluormetoksigrupę, su sąlyga, kad – visais atvejais – R₆ reiškia metilsulfonilą arba aminosulfonilą,

R₆ reiškia vandenilio, chloro, fluoro atomą, metilą, trifluormetilą, metoksi- arba trifluormetoksigrupę, su sąlyga, kad – visais atvejais – R₅ reiškia metilsulfonilą arba aminosulfonilą, ir

R₇ reiškia vandenilio, chloro, fluoro atomą, metilą, trifluormetilą arba metoksigrupę.

Nauji (I) bendrosios formulės junginiai turi asimetrinį anglies atomą ir todėl jie gali būti pagaminti enantiomeriškai grynų formų arba kaip racematai. Junginių (I) racematai gali būti išskirstyti į jų optinius izomerus įprastais metodais, tokiais kaip, pavyzdžiui, atskyrimas panaudojant chiralinės stacionariosios fazės chromatografiją arba jų diastereoizomerinių druskų, kurios gali būti pagamintos veikiant junginius (I) enantiomeriškai grynomis rūgštimis, frakcinis kristalinimas. Panašiu būdu, jie taip pat gali būti gauti enantioselektyviosios sintezės būdu, naudojant enantiomeriškai grynus chiralinius pirmtakus.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su (I) bendrosios formulės junginių fiziologiškai priimtinais druskomis, ypač adityvinėmis druskomis, sudarytomis su mineralinėmis rūgštimis, kaip antai hidrochlorido, hidrobromido, fosfato, sulfato, nitrato rūgštimis ir t.t., ir su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip citrinų, maleino, fumaro, vyno rūgštimis arba jų dariniais, p-toluensulfonrūgštimi, metansulfonrūgštimi, kamfosulfonrūgštimi ir t.t.

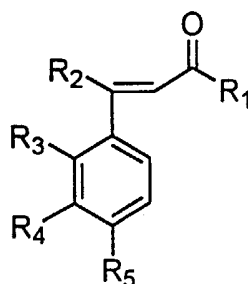
Naujieji (I) bendrosios formulės junginiai gali būti naudojami žinduoliams, įskaitant žmogų, kaip priešūždegiminiai agentai uždegimų ir kitų susijusių su uždegimu sutrikimų gydymui, kaip analgetikai gydant skausmą ir migreną ir kaip antipiretikai gydant karščiavimą. Pavyzdžiui, naujieji (I) bendrosios formulės dariniai gali būti naudojami gydant artritą, įskaitant, bet neapsiribojant, reumatinį artritą, spondiloartropatijas, podagrinį artritą, sisteminę raudonąją vilkligę, osteoartritą ir paauglystės artritą. Naujieji (I) bendrosios formulės dariniai taip pat gali būti naudojami gydant astmą, bronchitą, menstruacijų sutrikimus, tendinitą, bursitą ir įvairias būkles, kurios veikia odą, kaip antai psoriazė, egzema, nudegimus ir dermatitus. Naujieji (I) bendrosios formulės dariniai taip pat gali būti naudojami gydant virškinimo

trakto ligas, kaip antai žarnų uždegimo sindromą, Krono ligą, gastritą, storosios žarnos suerzinimo sindromą ir opinį kolitą.

Pagal šį išradimą naujieji (I) bendrosios formulės dariniai gali būti pagaminami žemiau aprašytais būdais:

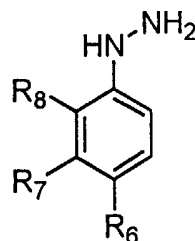
A BŪDAS

Bendrosios formulės (I) junginiai yra gaunami, veikiant junginį, kurio bendroji formulė (II):



(II),

kurioje R_1 reiškia vandenilio atomą, metilą, fluormetilą, difluormetilą, trifluormetilą ir karboksigrupę, o R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aprašant (I) bendrąją formulę, bazės arba druskos formos fenilhidrazinu, kurio bendroji formulė (III):



(III),

kurioje R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aprašant (I) bendrąją formulę.

Reakcija vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, alkoholiai, kaip antai metanolis, etanolis, eteriai, kaip antai dioksanas, tetrahidrofuranas, arba jų mišiniuose, arba kituose tirpikliuose. Reakcija vyksta rūgščioje terpėje, kuri gali būti organinė, kaip antai, pavyzdžiui, acto rūgštis, arba neorganinė, kaip antai, pavyzdžiui, hidrochlorido rūgštis, arba abiejų rūgščių mišiniuose, arba bazinėje terpėje, kaip antai, pavyzdžiui, piperidine, piperazine, natrio hidrokside, kalio hidrokside, natrio metoksido,

arba jų mišniuose. Pati rūgštinė arba bazinė terpė gali veikti kaip tirpiklis. Tinkamiausios temperatūros yra nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros, o reakcijos laikas yra nuo kelių valandų iki kelių dienų.

B BŪDAS

Bendrosios formulės (I) junginiai, kuriuose R_1 reiškia alkilkarboksilatą su mažiau nei 1-4 anglies atomų, o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias, kaip aukščiau duotos, reikšmes, yra gaunami veikiant (I) bendrosios formulės junginį, kuriame R_1 reiškia karboksigrupę (COOH), o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias, kaip aukščiau duotos, reikšmes, tinkamu reagentu, duodančiu chloranhidridą, kaip antai, pavyzdžiui, tionilo chloridu arba oksalilo chloridu, o po to vykdant esterinimo reakciją 1-4 anglies atomus turinčiu alifatiniu alkoholiu, esant organinės bazės, kaip antai trietilamino arba piridino, arba tiesiogiai veikiant karboksirūgštį atitinkamu sočiu bevandeniu alkoholiu ir dujiniu vandenilio chloridu. Reakcija vykdoma reagentu, kaip tirpiklyje, arba kituose tinkamuose tirpikliuose, tokiuose kaip halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas arba anglies tetrachloridas, eteriai, kaip antai dioksanas, tetrahidrofuranas, etilo eteris arba dimetoksietanas. Tinkamiausios temperatūros yra tarp $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir tirpiklio virimo temperatūros, o reakcijos laikas yra tarp dešimties minučių ir 24 valandų.

C BŪDAS

Bendrosios formulės (I) junginiai, kuriuose R_1 reiškia karboksamido grupę, o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias, kaip aukščiau duotos, reikšmes, yra gaunami veikiant (I) bendrosios formulės junginį, kuriame R_1 reiškia karboksigrupę (COOH), o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias, kaip aukščiau duotos, reikšmes, tinkamu reagentu, duodančiu atitinkamą chloranhidridą, pavyzdžiui, tionilo chloridu arba oksalilo chloridu, o po to veikiant amoniaku, kuris gali būti koncentruoto vandeninio tirpalo formos arba ištirpintas tinkamame tirpiklyje. Reakcija yra vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip, pavyzdžiui, eteriai, kaip antai dioksanas, tetrahidrofuranas, etilo eteris arba dimetoksietanas. Tinkamiausios temperatūros yra tarp $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir tirpiklio virimo temperatūros, o reakcijos laikas yra tarp 1 ir 24 valandų.

D BŪDAS

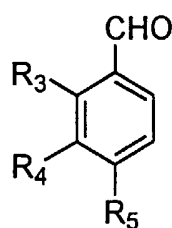
Bendrosios formulės (I) junginiai, kuriuose R_1 reiškia cianogrupę, o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias, kaip aukščiau duotos, reikšmes, yra gaunami veikiant (I) bendrosios formulės junginį, kuriame R_1 reiškia karboksamidogrupę, o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias, kaip aukščiau duotos, reikšmes, tinkamu reagentu, tokiu kaip, pavyzdžiui, tionilo dimetilformamid-chloridu arba metansulfonilchloridu. Reakcija yra vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, dimetilformamidas arba piridinas. Tinkamiausios temperatūros yra tarp 0 °C ir tirpiklio virimo temperatūros, o reakcijos laikas yra tarp 15 minučių ir 24 valandų.

E BŪDAS

Bendrosios formulės (II) junginiai – tarpiniai junginiai (I) formulės junginiams gauti - yra prekyboje arba juos galima pasigaminti naudojant įvairius žinomus būdus, iš kurių buvo rasti tinkamais šie būdai:

E-1 BŪDAS

Bendrosios formulės (II), kurioje R_1 reiškia mono-, di- arba trifluormetilo grupę, R_2 reiškia vandenilio atomą, o R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau, aprašant (I) bendrosios formulės junginius, junginiai yra gaunami, veikiant benzaldehidą, kurio bendroji formulė (IV):



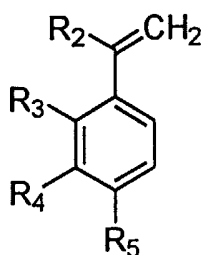
(IV),

kurioje R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau, aprašant (I) formulę, N-fenil(mono-, di- arba trifluor)acetimidoilo chloridu esant dialkilfosfonato, tokio kaip dietilmetilfosfonatas, ir stiprios organinės bazės, tokios kaip LDA (ličio diizopropilamido), arba panaudojant Wittig'o reakciją su mono-, di- arba trifluoracetilmetilentrifenilfosforanu ir baze, tokia kaip natrio karbonatas arba kalio karbonatas. Reakcija yra vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, dichlormetanas, chloroformas arba benzenas, arba

eteryje, tokiam kaip tetrahydrofuranas, etilo eteris, dimetoksietanas arba dioksanas. Tinkamiausios temperatūros yra tarp $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir tirpiklio virimo temperatūros, o reakcijos laikas yra tarp 15 minučių ir 20 valandų.

E-2 BŪDAS

Bendrosios formulės (II), kurioje R_1 reiškia metilo arba trifluormetilo grupę, R_2 reiškia metilo grupę, o R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau, aprašant (I) bendrosios formulės junginius, junginiai yra gaunami, veikiant junginį, kurio bendroji formulė (V):



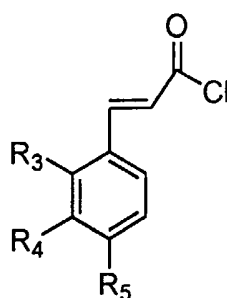
(V),

kurioje R_2 reiškia metilo grupę, o R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau, aprašant (I) formulę, mono-, di- arba trifluoracto rūgštis, anhidridu esant dimetilsulfido-boro trifluorido komplekso. Reakcija yra vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip, pavyzdžiui, halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas arba anglies tetrachloridas, arba eteriuose, tokiose kaip dioksanas, tetrahydrofuranas, etilo eteris arba dimetoksietanas. Tinkamiausios temperatūros yra tarp $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir tirpiklio virimo temperatūros, o reakcijos laikas yra tarp 20 minučių ir 20 valandų.

E-3 BŪDAS

Bendrosios formulės (II), kurioje R_1 reiškia metilo arba trifluormetilo grupę, R_2 reiškia vandenilio atomą, o R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau, aprašant (I) bendrosios formulės junginius, junginiai yra gaunami panaudojant įvairias metodikas, iš kurių paminėtinos, pavyzdžiui, Klaizeno-Šmito reakcija tarp (IV) bendrosios formulės benzaldehido ir acetono arba 1,1,1-trifluoracetono, esant šarminio metalo hidroksido, tokio kaip natrio hidroksidas arba kalio hidroksidas, vandeninio tirpalo arba acto rūgštis ir piperidino; Wittig'o-Hornerio reakcija tarp (IV) bendrosios formulės

benzaldehido ir 2-okso-alkilfosfonato, esant bazės, tokios kaip, pavyzdžiui, kalio karbonatas arba kalio rūgštusis karbonatas, vandeninio tirpalo; (IV) bendrosios formulės benzaldehido reakcija su α,α -bis(trimetilsilil)-t-butilketiminu, esant Liuiso rūgšties, tokios kaip, pavyzdžiui, cinko dibromidas, arba veikiant junginį, kurio bendroji formulė (VI):



(VI),

kurioje R_2 reiškia metilo grupę, o R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau, aprašant (I) formulę, trimetilaliuminiu esant aliuminio trichlorido. Reakcija yra vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, alkoholis, toks kaip metanolis arba etanolis, halogeninti angliavandeniliai, tokie kaip anglies tetrachloridas, chloroformas arba dichlormetanas, eteris, toks kaip tetrahidrofuranas, etilo eteris, dioksanas arba dimetoksietanas, vanduo arba jų mišiniai. Reakcijos temperatūra gali kisti tarp $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir tirpiklio virimo temperatūros, o reakcijos laikas gali kisti tarp 2 valandų ir keleto dienų.

E-4 BŪDAS

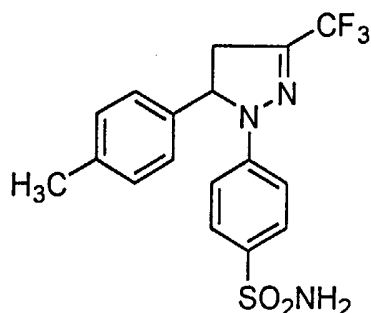
Bendrosios formulės (II), kurioje R_1 ir R_2 reiškia vandenilio atomą, o R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau, aprašant (I) bendrosios formulės junginius, junginiai yra gaunami panaudojant įvairias toliau nurodytas metodikas, iš kurių paminėtinos, pavyzdžiui, Wittig'o-Hornerio reakcija su (IV) bendrosios formulės benzaldehidu, o po to α,β -nesotaus esterio redukcija metalo hidridu, tokiu kaip diizobutilaliuminio hidridas (Dibal); (IV) bendrosios formulės benzaldehido reakcija su α,α -bis(trimetilsilil)-t-butylacetaldiminu, esant Liuiso rūgšties, tokios kaip, pavyzdžiui, cinko dibromidas, arba (IV) bendrosios formulės benzaldehido kondensacija su acetaldehidu, esant šarminio metalo hidroksido, tokio kaip natrio hidroksidas arba kalio hidroksidas.

F BŪDAS

Bendrosios formulės (I) junginiai, kuriuose R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau, o R_5 reiškia vandenilio, chloro, fluoro atomą, metilą, trifluormetilą, metoksigrupę arba trifluormetoksigrupę, su sąlyga, kad visais atvejais R_6 reiškia acetilaminosulfonilo grupę, arba R_6 reiškia vandenilio, chloro, fluoro atomą, metilą, trifluormetilą, metoksigrupę arba trifluormetoksigrupę, su sąlyga, kad visais atvejais R_5 reiškia acetilaminosulfonilo grupę, yra gaunami veikiant (I) bendrosios formulės junginį, kuriame R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 ir R_8 turi tas pačias, kaip nurodyta aukščiau, o R_5 reiškia vandenilio, chloro, fluoro atomą, metilą, trifluormetilą, metoksigrupę arba trifluormetoksigrupę, su sąlyga, kad visais atvejais R_6 reiškia aminosulfonilo grupę, arba R_6 reiškia vandenilio, chloro, fluoro atomą, metilą, trifluormetilą, metoksigrupę arba trifluormetoksigrupę, su sąlyga, kad visais atvejais R_5 reiškia aminosulfonilo grupę, tinkamu reagentu, tokiu kaip, pavyzdžiui, acetilchloridu arba acto rūgšties anhidridu. Reakcija atliekama nesant tirpiklio arba tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip, pavyzdžiui, dimetilformamidas arba piridinas. Tinkamiausios temperatūros yra tarp 0 °C ir tirpiklio virimo temperatūros, o reakcijos laikas yra tarp 15 minučių ir 14 valandų.

Šiame išradime pateikiamos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina, kartu su farmaciškai priimtina pagalbine medžiaga, bent vienas (I) bendrosios formulės junginys arba jo fiziologiškai priimtina druska. Išradimas taip pat yra susijęs su (I) bendrosios formulės junginio ir jos fiziologiškai priimtinos druskos panaudojimu vaisto, skirto gydyti uždegimui ir/arba gydyti kitiems su uždegimu susijusiems sutrikimams, gamyboje. Toliau duodamuose pavyzdžiuose yra nurodytas naujų junginių gavimas pagal šį išradimą. Taip pat yra aprašyta keletas tipišκών vartojimo formų įvairioms panaudojimo sritims, o taip pat farmacinės receptūros, tinkančios šio išradimo junginiams. Pavyzdžiai, kurie yra pateikti žemiau, yra duoti iliustracijos tikslams ir jie jokiū būdu neturi riboti išradimo apimtį.

1 pavyzdys (lentelių 1 grafa). 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas



(E)-1,1,1-trifluor-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ono gavimas (E-1 būdas)

Į kolbą su sausa inertine atmosfera įpilama 15 ml bevandenio THF ir kolba atšaldoma iki $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridedama 2M LDA tirpalo THF-heksane (5 ml, 10 mmol) ir dietilmetilfosfonato (0,75 ml, 5 mmol), ištirpinto 5 ml THF, ir kolba purtoma 30 minučių. Po to įlašinama N-feniltrifluoracetimidoilchlorido (1,04 g, 5 mmol) (pagaminto pagal Tamura, K., Mizukami, H. et al., J. Org. Chem., 1993, 58, 32-35) ir toliau purtoma tomis pačiomis sąlygomis 1 valandą. Pridedama p-tolualdehido (0,6 g, 5 mmol), šaldymo vonia nuimama ir kolba purtoma kambario temperatūroje 16 valandų. Pridedama 10 ml 2N HCl ir purtoma dar 4 valandas. THF nugarinamas rotoriniu garintuvu, mišinys ekstrahuojamas etilo eteriu (3x20 ml) ir sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 5 % natrio rūgščiojo karbonato tirpalu ir sočiu natrio chlorido tirpalu, kol pasiekiamas $\text{pH} \approx 6$. Mišinys džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamas. Gauta negryna alyva gryninama naudojant kolonėlių chromatografiją per silikagelį su slėgiu (eliuuojama AcOEt-petrolio eteriu 1:9), ir gaunamas skaidrios alyvos pavidalo (E)-1,1,1-trifluor-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-onas (0,8 g, išeiga 75 %).

IR (plėvelė, cm^{-1}): 1715, 1601, 1201, 1183, 1145, 1056, 811, 703.

^1H -BMR (CDCl_3): δ 2,4 (s, 3H), 6,97 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H), 7,25 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7,54 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H); 7,95 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H).

Plonasluoksnė chromatografija (TLC) (petrolio eteris): $R_f = 0,16$.

1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolo gavimas (A būdas)

4-(Aminosulfonil)fenilhidrazino hidrochlorido (0,82 g, 3,69 mmol) ir (*E*)-1,1,1-trifluor-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ono (0,79 g, 3,69 mmol) tirpalas 15 ml acto rūgšties virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 3 valandas. Jis atšaldomas, supilamas į vandenį ir ekstrahuojama AcOEt. Organinis tirpalas plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir vakuume nugarinamas iki sausos liekanos. Tokiu būdu gautas negrynas produktas perkristalinamas iš EtOH-petrolio eterio, ir gaunamas 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas (0,65 g, išeiga 45 %).

Lyd. temp. = 140-3 °C.

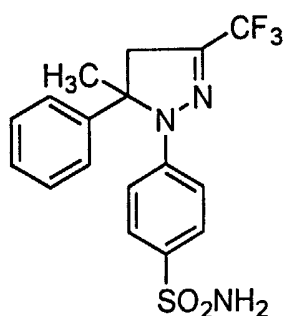
IR (KBr, cm^{-1}): 3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097.

^1H -BMR (CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 2,99-3,06 (dd, $J = 6,9$ ir 148 Hz, 1H), 3,66-3,73 (dd, $J = 12,6$ ir 14 Hz, 1H), 4,69 (platus s, 2H), 5,38-5,45 (dd, $J = 6,9$ ir 12,6 Hz, 1H), 7,04-7,11 (2d, $J = 8,1$ ir 9,3 Hz, 4H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H).

^{13}C -BMR (CDCl_3): 20,9; 41,2; 64,5; 113,4; 120,5 (kv, $J = 268$ Hz); 125,3; 127,6; 130,1; 133,2; 136,7; 138,3; 138,8 (kv, $J = 38$ Hz); 146,0.

TLC (AcOEt): $R_f = 0,89$.

2 pavyzdys (lentelių 2 grafa). 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluormetil-1H-pirazolas



(*E*)-1,1,1-trifluor-4-metil-4-fenil-3-buten-2-ono gavimas (*E*-2 būdas)

Į boro dimetiltrifluorsulfido (3,9 g, 30 mmol) tirpalą 75 ml dichlormetano, atšaldytą iki -60 °C lėtai pridedama trifluoracto rūgšties anhidrido (6,3 g, 30 mmol). Mišinys purtomas 10 minučių ir, palaikant -60 °C temperatūrą, lėtai supilamas α -metilstireno (3,54 g, 30 mmol) tirpalas 15 ml dichlormetano. Po

to temperatūrai leidžiama pakilti iki $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir palaikoma 15 minučių, po to leidžiama pakilti iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir mišinys purtomas šiose sąlygose 30 min. Pridedama 50 ml etilo eterio ir 50 ml 10 % natrio rūgščiojo karbonato vandeninio tirpalo. Atskiriamos fazės ir vandeninė fazė vėl plaunama eteriu. Sumaišytos eterinės fazės plaunamos vandeniu, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir rotoriniu garintuvu nugarinamos iki sausos liekanos. Tokiu būdu gautas negrynas produktas gryninamas, naudojant kolonėlių chromatografiją per silikagelį su slėgiu, eliuuojant petrolio eteriu. Išgauta 2,0 g (51 %) nesureagavusio pradinio α -metilstireno ir 2,35 g (*E*)-1,1,1-trifluor-4-fenil-3-buten-2-ono (išeiga 75 %), kuris yra bespalvė alyva.

IR (plėvelė, cm^{-1}): 1709, 1596, 1204, 1142, 1072.

^1H -BMR (CDCl_3): δ 2,71 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,6 (m, 2H).

1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluormetil-1H-pirazolo gavimas (A būdas)

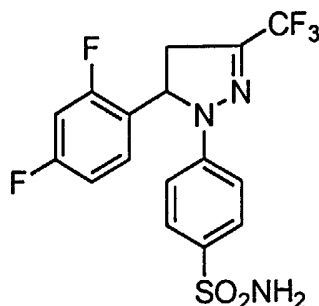
Į kolbą su inerti atmosfera įdedama (*E*)-1,1,1-trifluor-4-metil-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ono (1,75 g, 8,2 mmol), 4-(aminosulfonil)fenilhidrazino hidrochlorido (2 g, 9 mmol) ir piperidino (0,85 g, 10 mmol), ištirpinama 100 ml etanolio ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 5,5 val. Mišinys atšaldomas, tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu, į liekaną įpilama vandens ir tirpalas ekstrahuojamas AcOEt. Organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinama iki sausos liekanos. Negrynas produktas gryninamas, naudojant kolonėlių chromatografiją per silikagelį su slėgiu, eliuuojant AcOEt-petrolio eteriu (4:6) ir gaunamas 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluormetil-1H-pirazolas, kuris yra balta kieta medžiaga (1,46 g, išeiga 75 %); jo lyd. temp. = $60-6\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703.

^1H -BMR (CDCl_3): δ 1,6 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 4,5 (platus s, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,4-7,55 (m, 4H), 7,7 (d, 2H).

^{13}C -BMR (CDCl_3): 27,6; 54,2; 63,1; 114,6; 124,0 (kv, $J = 268\text{ Hz}$); 125,6; 127,4; 127,8; 129,1; 131,0; 142,0 (kv, $J = 38\text{ Hz}$); 142,6; 147,5.

3 pavyzdys (lentelių 3 grafa). 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolas



(E)-1,1,1-trifluor-4-(2,4-difluorfenil)-3-buten-2-ono gavimas (E-3 būdas)

Kolboje THF (300 ml) ištirpinamas 2,4-difluorbenzaldehydas (20 g, 0,14 mol), ledinė acto rūgštis (12,2 g, 0,2 mol) ir piperidinas (12,2 g, 0,14 mol). Tirpalas atšaldomas iki 5-10 °C ir per jį burbuliuokais leidžiamas CF₃COCH₃ (8 g, 0,07 mol). Tirpalas išimamas iš šaldymo vonios, temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros ir visą laiką purtant palaikomas šioje temperatūroje 1,5 valandos. Vėl įleidžiama CF₃COCH₃ (5 g, 0,045 mol) ir mišinys palaikomas 1,5 val. purtant. Dar kartą įleidžiama 5 g ir purtomas dar 1,5 val. Ši stadija kartojama tol, kol pridedama iš viso 35 g (0,31 mol) CF₃COCH₃. Įpilama 20 % tirpalo (50 ml) ir tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Įpilama 50 ml vandens ir tirpalas ekstrahuojamas AcOEt. Organinė fazė plaunama vandeniu, 5 % H₂SO₄, vandeniu ir mišinys džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpalas nufiltruojamas ir nugarinamas. Gautas negrynas produktas nudistiliuojamas ir gaunama 18,1 g (E)-1,1,1-trifluor-4-(2,4-difluorfenil)-3-buten-2-ono, kurio lyd. temp. 50-1 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): 1717, 1602, 1583, 1277, 1146, 1059, 706.

¹H BMR (CDCl₃): δ 6,9 (m, 2H); 7,05 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,0 (d, J = 16 Hz, 1H).

1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolo gavimas (A būdas)

4-(Aminosulfonil)fenilhidrazino hidroklorido (47,8 g, 0,21 mol) ir (E)-1,1,1-trifluor-4-(2,4-difluorfenil)-3-buten-2-ono (53,1 g 95 % grynumo, 0,21 mol) 315 ml acto rūgšties virinama su grįžtamu šaldytuvu 24 val. azoto atmosferoje. Mišinys atšaldomas, supilamas į vandenį ir nufiltruojamas. Jis

plaunamas toluenu ir tokiu būdu gautas negrynas produktas perkristalinamas iš izopropanolio. Gauta 46,2 g medžiagos. Sukoncentravus pokristalizacinius tirpalus, gauta dar 12,6 g produkto. Iš viso gauta 58,8 g (68 %) 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolo, kurio lyd. temp. 160-2 °C.

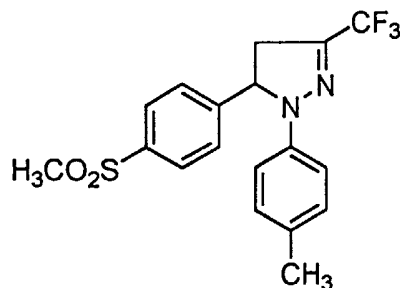
Galima sintetinti ir pagal tokią metodiką:

Kolboje su inertine atmosfera ištirpinama natrio etoksidas (0,53 g, 7,72 mmol) 45 ml etanolio. Pridedama 1,1,1-trifluor-4-(2,4-difluorfenil)-3-buten-2-ono (pagaminto pagal E-1 būdą) (0,913 g, 3,86 mmol) ir 4-(aminosulfonil)fenilhidrazino hidrochlorido (0,87 g, 3,87 mmol), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val. Mišinys atšaldomas, nugarinamas iki sausos liekanos, pridedama šalto vandens, mišinys parūgštinamas pridedant acto rūgšties ir nufiltruojama iškritusi kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga ištirpinama eteryje, veikiama aktyvuota C, nufiltruojama ir tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Perkristalinus gautą liekaną iš etilo eterio ir petrolio eterio mišinio (50:50), gaunamas 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolas (1,02 g, išeiga 65 %), kuris yra kieta medžiaga; lyd. temp. 160-2 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067.

^1H -BMR (CDCl_3): δ 3,0 (dd, $J = 6,3$ ir $11,4$ Hz, 1H); 3,80 (dd, $J = 11,4$ ir $12,6$ Hz, 1H); 4,79 (platus s, 2H); 5,70 (dd, $J = 6,3$ ir $12,6$ Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

4 pavyzdys (lentelių 4 grafa). **4,5-Dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas** (A būdas)



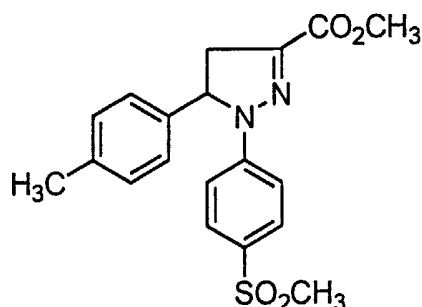
Kolboje su inertine atmosfera 50-je ml etanolio ištirpinamas (*E*)-1,1,1-trifluor-4-(4-metilsulfonilfenil)-3-buten-2-onas (pagamintas pagal E-1 būdą)

(1,83 g, 6,58 mmol) ir 4-metilfenilhidrazino hidrochloridas (1,04 g, 6,58 mmol). Pridedama keletas lašų hidrochlorido rūgšties, ir mišinys virinamas su grižtamu šaldytuvu inertinėje atmosferoje 4 dienas. Mišinys atšaldomas ir produktas išsikristalina. Tirpalas nufiltruojamas, o produktas perkristalinamas iš etanolio. Gaunamas 4,5-dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas (0,8 g, išeiga 32 %), kuris yra kieta medžiaga; lyd. temp 140-3 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774.

^1H -BMR (CDCl_3): δ 2,2 (s, 3H); 2,9 (dd, $J = 7,8$ ir 17,1 Hz, 1H); 3,05 (s, 3H); 3,7 (dd, $J = 12,9$ ir 17,1 Hz, 1H); 5,45 (dd, $J = 7,8$ ir 12,9 Hz, 1H); 6,8 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,9 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

5 pavyzdys (lentelių 39 grafa). **Metilo 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas** (B būdas)

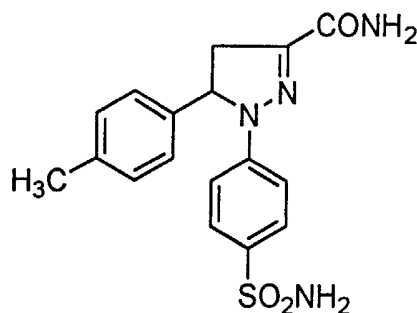


4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksirūgštis (6,9 g, 19,3 mmol) ir tionilo chloridas (3,5 ml, 48 mmol) ištirpinami 50 ml tetrahidrofurano, ir mišinys purtomas kambario temperatūroje 16 valandų. Šis mišinys nugarinamas iki sausos liekanos rotoriniu garintuvu ir taip gautas negrynas chloranhidridas ištirpinamas 150 ml metanolio kolboje su inertine atmosfera, po to pridedama 8 ml (58 mmol) trietilamino ir mišinys purtomas kambario temperatūroje 2 valandas. Pridedama vandens, kieta medžiaga nufiltruojama ir plaunama dideliu kiekiu vandens ir metanolio. Taip gaunamas norimas metilo esteris (5,8 g, išeiga 82 %), kuris yra kreminės spalvos kieta medžiaga; jos lyd. temp. = 155-160 °C.

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

^1H -BMR (CDCl_3): δ 2,3 (s, 3H); 3 (s, 3H); 3,1 (dd, $J = 6$ ir 18,3 Hz, 1H); 3,75 (dd, $J = 12,6$ ir 18,3 Hz, 1H); 5,4 (dd, $J = 6$ ir 12,6 Hz, 1H); 7-7,25 (m, 6H); 7,7 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

6 pavyzdys (lentelių 41 grafa). **1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamidas** (C būdas)

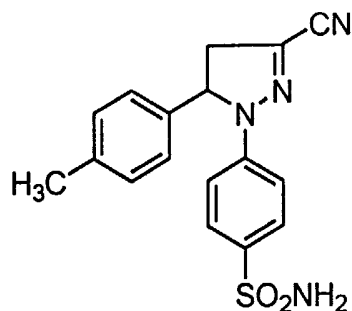


1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-karboksirūgštis (3,7 g, 10,3 mmol) ir tionilo chloridas (3 g, 25,8 mmol) ištirpinami 70 ml tetrahidrofurano, ir mišinys purtomas kambario temperatūroje 16 valandų. Šis mišinys nugarinamas iki sausos liekanos rotoriniu garintuvu, taip gautas negrynas chloranhidridas ištirpinamas 30 ml metanolio kolboje su inertine atmosfera ir atšaldomas iki 0 °C. Įpilama 9 ml koncentruoto amonio hidroksido, ištirpinto 20 ml THF. Mišinys purtomas kambario temperatūroje 16 valandų ir rotoriniu garintuvu nugarinamas tirpiklis. Į liekaną pridedama vandens ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, kuris po to plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamas iki sausos liekanos. Taip gauta negryna liekana perkristalinama iš etilacetato ir petrolio eterio mišinio ir gaunama 2,6 g (išeiga 72 %) norimo junginio, kurio lyd. temp. = 210-5 °C.

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

^1H -BMR ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$): δ 2,4 (s, 3H); 3,05 (dd, $J = 6$ ir 17,7 Hz, 1H); 3,8 (dd, $J = 12,9$ ir 17,7 Hz, 1H); 5,6 (dd, $J = 6$ ir 12,9 Hz, 1H); 7,2-7,3 (m, 6H); 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

7 pavyzdys (lentelių 41 grafa). **3-Ciano-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazolas** (D būdas)

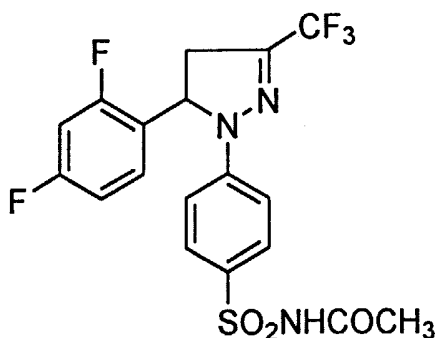


Į kolbą su inertine atmosfera įpilama 6,3 ml bevandenio DMF, kolba atšaldoma iki 0 °C ir lėtai pridedama 2,1 ml tionilo chlorido. Šiose sąlygose kolba purtoma 2 valandas. Supilamas 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksamido (3,8 g, 10,6 mmol) tirpalas 30 ml DMF, mišinys purtomas 5 val. 0 °C temperatūroje, po to 16 val. kambario temperatūroje. Kolbos turinys supilamas ant ledo ir kietos medžiagos nuosėdos nufiltruojamos. Gaunama 3,35 g (išeiga 93 %) negryno produkto, kurį perkristalinus iš etilacetato, gaunama geltona kieta medžiaga; jos lyd. temp. = 162-4 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2220, 1596, 1500, 1389, 1296, 1143.

¹H-BMR (CDCl₃): δ 2,3 (s, 3H); 3-3,1 (s + dd, 4H); 3,75 (dd, J = 12,6 ir 18 Hz, 1H); 5,5 (dd, J = 6,3 ir 12,6 Hz, 1H); 7-7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

8 pavyzdys (lentelių 64 grafa). **1-(4-Acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas** (F būdas)



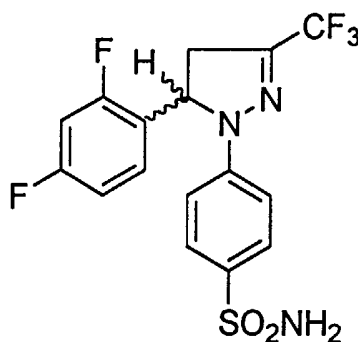
0,58 g (1,43 mmol) 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolo ir 2 ml acetilchlorido virinami su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas. Mišinys atšaldomas, sumažintame slėgyje nugarinamas iki sausos liekanos, ši liekana ištirpinama AcOEt, plaunama vandeniu,

džiovinama Na_2SO_4 ir nugarinama iki sausos liekanos. Gaunama 0,49 g (76 %) 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolo, kuris yra balta kieta medžiaga; jo lyd. temp. = 172-4 °C.

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

^1H -BMR (CDCl_3): δ 2,0 (s, 3H); 3,0 (dd, J = 6,6 ir 18,0 Hz, 1H); 3,8 (dd, J = 12,9 ir 18,0 Hz, 1H); 5,7 (dd, J = 6,6 ir 12,9 Hz, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,05 (m = d, 3H); 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,1 (s, 1H).

9 ir 10 pavyzdžiai (lentelių 75 ir 76 grafos). **(+)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas** ir **(-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas**

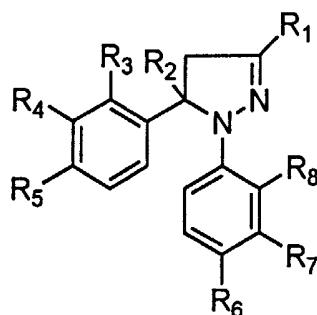


(±)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolo raceminis mišinys išskirstomas į jo enantiomerus didelio efektyvumo skysčių chromatografijos metodu, panaudojant CHIRALPAK AS kolonėlę su 10 μ dalelėmis; jos matmenys - 25 x 2 cm (Daicel), mobili fazė – 0,1 % dietilaminas metanolyje ir srauto greitis – 8 ml/min. Esant 7,4 min. sulaikymo laikui gaunamas (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas, kuris yra balta kieta medžiaga; jos lyd. temp. 173-4 °C, enantiomerinis grynumas – 99,9 %, $[\alpha]_D = +183,9$ (c=1 CH_3OH). Esant 9,2 min. sulaikymo laikui gaunamas (-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas, kuris yra balta kieta medžiaga; jos lyd. temp. 173-4 °C, enantiomerinis grynumas – >99,9 %, $[\alpha]_D = -188,4$ (c=1 CH_3OH).

Pagal tą pačią metodiką yra gaunami junginių pavyzdžiai, atitinkantys lentelių 77 ir 78 grafas.

1 lentelėje parodyti kai kurie pavyzdžiai, kuriuos apima (I) formulė, o 2 lentelėje yra duoti šių junginių identifikavimo duomenys. 1-36, 44-63 ir 65-74 pavyzdžiai buvo pagaminti pagal A būdą, 37-39 – pagal B būdą, 40-42 – pagal C būdą, 64 pavyzdys – pagal F būdą, o enantiomeriškai grynai junginiai 75-78 – išskirstant raceminį mišinį.

1 lentelė

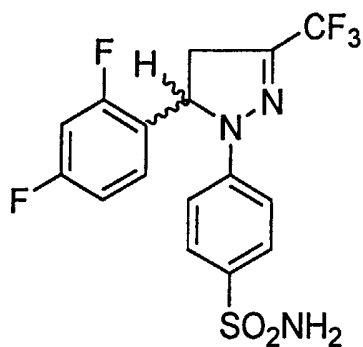


Pvz	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
2	CF ₃	CH ₃	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
3	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
4	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
5	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
6	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
7	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
8	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
9	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
10	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H
11	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H
12	CF ₃	H	Cl	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	H
13	CF ₃	H	Cl	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
14	CF ₃	H	CH ₃	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
15	CF ₃	H	H	CH ₃	H	SO ₂ NH ₂	H	H
16	CF ₃	H	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
17	CF ₃	H	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
18	CF ₃	H	H	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
19	CF ₃	H	H	F	H	SO ₂ CH ₃	H	H

20	CF ₃	H	H	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
21	CF ₃	H	H	Cl	F	SO ₂ NH ₂	H	H
22	CF ₃	H	H	H	OCF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
23	CF ₃	H	F	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
24	CF ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
25	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ CH ₃	H	H
26	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
27	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
28	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
29	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
30	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
31	H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
32	H	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
33	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
34	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
35	CO ₂ H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
36	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
37	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
38	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
39	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
40	CONH ₂	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
41	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
42	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
43	CN	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
44	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
45	CF ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
46	CF ₃	H	H	F	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
47	CF ₃	H	F	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
48	CF ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
49	CF ₃	H	OCH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
50	CHF ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
51	CF ₃	H	F	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H

52	CF ₃	H	Cl	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
53	CF ₃	H	F	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
54	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
55	CF ₃	H	CH ₃	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
56	CF ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
57	CHF ₂	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
58	CF ₃	H	CF ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
59	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F
60	CF ₃	H	Cl	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
61	CF ₃	H	F	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
62	CF ₃	H	CH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
63	CF ₃	H	F	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
64	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NHAc	H	H
65	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	H
66	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
67	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	F
68	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	CH ₃
69	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
70	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
71	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
72	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	Cl
73	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
74	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	Cl

1 lentelė (tęsinys)



P v z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Enan- tiomer- inis grynu- mas, %	Spec. sukimas [α] _D
75	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H	>99	+183,9 (c=1; CH ₃ OH)
76	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H	>99	-189,4 (c=1; CH ₃ OH)
77	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H	>99	+181,2 (c=1; CH ₃ OH)
78	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H	>99	-183,4 (c=1; CH ₃ OH)

2 lentelė

Pvz.	Lyd.temp., °C	IR (KBr), cm ⁻¹	¹ H-BMR (CDCl ₃) δ, m.d.
1	140-3	3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097	2,34(s, 3H); 3(dd, J=6,9, 14Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,6, 14Hz, 1H); 4,7(platus s, 2H); 5,4(dd, J= 6,9, 12,6Hz, 1H); 7,1(2d, J=8,1, 9,3Hz, 4H); 7,2(d, J= 8,1Hz, 2H); 7,7(d, J =9,3Hz, 2H)
2	60-6	3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703	1,6(s, 3H); 2,8(m, 1H); 3,1(m, 1H); 4,5(platus s, 2H); 7,2(m, 3H); 7,4- 7,55(m, 4H); 7,7(d, 2H)
3	160-2	3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067	3(dd, J=6,3, 11,4 Hz, 1H); 3,8(dd, J=11,4, 12,6Hz, 1H); 4,8(platus s, 2H); 5,7(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 6,8- 6,95(m, 2H); 7-7,1(m, 3H); 7,7(d, J =8,7Hz, 2H)
4	140-3	1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774	2,2(s, 3H); 2,9(dd, J=7,8, 17,1Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,7(dd, J=12,9, 17,1Hz, 1H); 5,45(dd, J=7,8, 12,9Hz, 1H); 6,8(d, J=8,4Hz, 2H); 7(d, J=8,4Hz, 2H); 7,45(d, J =8,4Hz, 2H); 7,9(d, J=8,4Hz, 2H)
5	156-7	3350, 3269, 1596, 1315, 1188, 1142, 1101	3,04(dd, J=6,6, 18Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,9, 18Hz, 1H); 4,8(s, 2H); 5,45(dd, J=6,6, 12,9Hz, 1H); 7,0(d, J=9Hz, 2H); 7,2(d, J= 6,6Hz, 2H); 7,3(m, 3H); 7,7(d, J=9Hz, 2H)
6	137-40	1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771	3,0(s, 3H); 3,06(dd, J=6,6, 18Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,8, 18,1H); 5,45(dd, J= 6,6, 12,6Hz, 1H); 7,05(d, J=9Hz, 2H); 7,2(d, J= 7,8Hz, 2H); 7,4(m, 3H); 7,7(d, J=9Hz, 2H)
7	115-19	1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775	2,3(s, 3H); 3,0(s, 3H); 3,05(dd, J=6,6, 19Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,6, 19,1H); 5,4(dd, J=6,6, 12,6Hz, 1H); 7,1(2d, J=8,1, 8,7Hz, 4H); 7,2(d, J=8,1Hz, 2H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
8	154-6	3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740	3,0(dd, J=6,6, 18Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 4,8(s, 2H); 5,4(dd, J= 6,6, 12,6Hz, 1H); 7,1(m, 4H); 7,2(m, 2H); 7,7(d, J =9Hz, 2H)
9	121-22	1592, 1509, 1148, 1120, 774	3,0(s, 3H); 3,05(dd, J=6,6, 17,4Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,6, 17,4Hz, 1H); 5,4(dd, J=6,6 y 12,6Hz, 1H); 7,0(m, 4H); 7,2(m, 2H); 7,7(d, J=9Hz, 2H)
10	103-5	1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827	2,9(dd, J=8,4, 17,4Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,7(dd, J=12,6, 17,4Hz, 1H); 5,4(dd, J= 8,4, 12,6Hz, 1H); 6,9(m, 4H); 7,45(d, J=8,4Hz, 2H); 7,95(d, J= 8,4Hz, 2H)

11	153-5	3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066	3(dd, J=6,9 y 18Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 4,7(platus s, 2H); 5,4(dd, J= 6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m, 4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d, J =9Hz, 2H)
12	198-200	1596, 1320, 1303, 1138, 775	2,9-3,0(dd+s, 4H); 3,85(dd, J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,8(dd, J=6,6, 12,6Hz, 1H); 7,0(2d, J=9Hz, 3H); 7,2(d, J=9Hz, 1H); 7,5(s, 1H); 7,8(d, J=9Hz, 2H)
13	143-5	3425, 3275, 1594 1332, 1158, 1111, 825	2,95(dd, J=6,3, 18,3Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,3, 18,3Hz, 1H); 4,8(s, 2H); 5,8(dd, J=6,3, 12,3Hz, 1H); 7,0(2d, 3H); 7,2(d, J=8,7Hz, 1H); 7,5(s, 1H); 7,7(d, J=8,1Hz, 2H)
14	124-6	3370, 3240, 1595, 1331, 1154, 1103	(d ₆ -DMSO), 2,4(s, 3H); 2,9(dd, J=6,3, 18Hz, 1H); 3,9(dd, J=13,2, 18Hz, 1H); 5,9(dd, J=6,3, 13,2Hz, 1H); 6,8(platus s, 1H); 7,0(d, J=9Hz, 2H); 7,1(m, 3H); 7,2(t, 1H); 7,25(d, 1H); 7,6(d, J =9Hz, 2H)
15	125-8	3370, 3265, 1595, 1329, 1158, 1066	(d ₆ -DMSO), 2,3(s, 3H); 3(dd, J=6,3, 18,3Hz, 1H); 3,9(dd, J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,7(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 7-7,15(m, 5H); 7,25(t, 1H); 7,6(d, J =9Hz, 2H)
16	166-8	3330, 3239, 1597, 1334, 1122, 769	3,05(dd, J=6,3, 17,7Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,6, 17,7Hz, 1H); 5,7(dd, J= 6,3, 12,6Hz, 1H); 7-7,2(m, 5H); 7,3(m, 1H); 7,7(d, J =9Hz, 2H)
17	117-121	1594, 1304, 1150, 1119, 776	3(s, 3H); 3,05(dd, J=6,6, 17,1Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,9, 17,1Hz, 1H); 5,75(dd, J=6,6, 12,9Hz, 1H); 7-7,2(m, 5H); 7,3(m, 1H); 7,75(d, J=9Hz, 2H)
18	132-3	3323, 3249, 1596, 1323, 1179, 1131; 741	3(dd, J=7,2, 16,8Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,9, 16,8Hz, 1H); 4,8(platus s, 2H); 5,4(dd, J=7,2, 12,9Hz, 1H); 6,9(d, J=9Hz, 1H); 7,05(m, 4H); 7,4(m, 1H); 7,7(d, J =9Hz, 2H)
19	149-151	1593, 1296, 1144, 965, 789	3(s+dd, 4H); 3,75(dd, J=12,6, 13,8Hz, 1H); 5,4(dd, J=6,9, 12,6Hz, 1H); 6,9-7,1(m, 5H); 7,4(m, 1H); 7,7(d, J=9Hz, 2H)
20	125-8	3336, 3254, 1593 1329, 1156, 1112, 834	3(dd, J=6,6, 18Hz, 1H); 3,7(s+dd, 4H); 4,75(platus s, 2H); 5,4(dd, J=6,6, 12,9Hz, 1H); 6,9(d, J=8,4Hz, 2H); 7,05(d, J=8,4Hz, 2H); 7,1(d J=8,4Hz, 2H); 7,7(d, J=8,4Hz, 2H)
21	171-3	3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153	3(dd, J=6,9, 18,3Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,6, 18,3Hz, 1H); 4,7(platus s, 2H); 5,4(dd, J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7-7,2(m, 4H); 7,3(m, 1H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)

22	134-7	3386, 3265, 1595, 1259, 1159	(d ₆ -DMSO): 3(dd, J=6, 18,3Hz, 1H); 3,9(dd, J=12,9, 18,3Hz, 1H); 5,9(dd, J=6, 12,9Hz, 1H); 7,05(d, J=8,7Hz, 2H); 7,1(platus s, 2H); 7,4(s, 4H); 7,6(d, J=8,7Hz, 2H)
23	152-4	3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831	3,05(dd, J=6,6, 18,6Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,9, 18,6Hz, 1H); 4,7(platus s, 2H); 5,7(dd, J=6,6, 12,9Hz, 1H); 6,8(m, 1H); 7-7,2(m, 4H); 7,7(d, J=7,8Hz, 2H)
24	158-160	3361, 3270, 1593, 1325, 1168, 1140, 821	2,3(s, 3H); 2,4(s, 3H); 2,9(dd, J=6,9, 17,7Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,9, 17,7Hz, 1H); 4,7(platus s, 2H); 5,6(dd, J=6,9, 12,9Hz, 1H); 6,8-7,0(m, 4H); 7,1(s, 1H); 7,7(d, J=8,4Hz, 2H)
25	132-5	1595, 1325, 1281, 1135, 774	3(s+dd, 4H); 3,8(dd, J=6,6, 18Hz, 1H); 5,45(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 6,9-7,05(m, 4H); 7,2(m, 1H); 7,75(d, J=9Hz, 2H)
26	206-8	3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817	(d ₆ -DMSO): 2(s, 3H); 2,65(dd, J=5,6, 20Hz, 1H); 3,55(dd, J=12,6, 20Hz, 1H); 5,35(dd, J=5,6, 12,6Hz, 1H); 6,8(d, J=8,4Hz, 2H); 6,95(s, 2H); 7,1-7,25(m, 4H); 7,5(d, J=8,4Hz, 2H)
27	120-3	1590, 1508, 1293, 1141	2,1(s, 3H); 2,7(dd, J=6, 18,3Hz, 1H); 2,95(s, 3H); 3,5(dd, J=12, 18,3Hz, 1H); 5,1(dd, J=6, 12Hz, 1H); 6,9(d, J=9Hz, 2H); 7(m, 2H); 7,2(m, 2H); 7,6(d, J=9Hz, 2H)
28	195-7	3300, 3210, 1594, 1509, 1330, 1157	(d ₄ -CH ₃ OH): 2(s, 3H); 2,2(s, 3H); 2,6(dd, J=5,4, 17,7Hz, 1H); 3,5(dd, J=11,7, 17,7Hz, 1H); 5,3(dd, J=5,4, 11,7Hz, 1H); 6,8(d, J=8,7Hz, 2H); 6,9(s, 2H); 7,1(m, 4H); 7,5(d, J=8,7Hz, 2H)
29	113-7	1592, 1509, 1298, 1142, 771	2,1(s, 3H); 2,3(s, 3H); 2,7(dd, J=6,3, 20Hz, 1H); 2,95(s, 3H); 3,5(dd, J=13, 20Hz, 1H); 5,1(dd, J=6,3, 13Hz, 1H); 6,9(d, J=9Hz, 2H); 7,1(m, 4H); 7,6(d, J=9Hz, 2H)
30	190-4	3344, 3263, 1596, 1329, 1155, 616	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,9(dd, J=6, 18,3Hz, 1H); 3,7(dd, J=12, 18,3Hz, 1H); 5,3(dd, J=6, 12Hz, 1H); 7,1(m, 3H); 7,4(m, 5H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
31	206-8	1595, 1290, 1144, 774	2,9(s+dd, 4H); 3,6(dd, J=12,3, 18,3Hz, 1H); 5,1(dd, J=6,3, 12,3Hz, 1H); 6,9(s, 1H); 7(d, J=9Hz, 2H); 7,3(m, 5H); 7,7(d, J=9Hz, 2H)

32	197-202	3320, 3250, 1594, 1325, 1165	(d ₆ -DMSO): 2(s, 3H); 2,7(dd, J=5,4, 18Hz, 1H); 3,6(dd, J=12, 18Hz, 1H); 5,5(dd, J=5,4, 12Hz, 1H); 6,85(d, J=8,1Hz, 2H); 7(s, 2H); 7,4(d, J=8,1Hz, 2H); 7,5(d, J=8,1Hz, 2H); 7,7(d, J=8,1Hz, 2H)
33	136-8	1595, 1512, 1325, 1141, 771	2,1(s, 3H); 2,7(dd, J=6,3, 19Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,5(dd, J=12,6, 19Hz, 1H); 5,2(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 6,9(d, J=8,4Hz, 2H); 7,35(d, J=8,4Hz, 2H); 7,6(2d, 4H)
34	172-6	3304, 3237, 1706, 1326, 1138	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,35(s, 3H); 3,05(dd, J=6,6, 18,6Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,6, 18,6Hz, 1H); 5,5(dd, J=6,6, 12,6Hz, 1H); 7,2(m, 6H); 7,7(d, J=9Hz, 2H)
35	157-164	3247, 1700, 1595, 1333, 1150, 1098	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd, J=6, 18,3Hz, 1H); 3,9(dd, J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,7(dd, J=6, 12,6Hz, 1H); 7,2-7,5(m, 7H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
36	202-5	1730, 1582, 1275, 1206, 1134, 1087	(d ₆ -DMSO): 2,2(s, 3H); 2,8(dd, J=6,3, 18Hz, 1H); 3,05(s, 3H); 3,8(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 5,7(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 7,2(m, 6H); 7,7(d, J=9Hz, 2H); 13,2(platus s, 1H)
37	192-7	3306, 3231, 1706, 1324, 1158	2,2(s, 3H); 3(dd, J=6,3, 18Hz, 1H); 3,2(platus s, 2H); 3,65(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 3,8(s, 3H); 5,4(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 7-7,1(m, 6H); 7,6(d, J=8,7Hz, 2H)
38	84-90	3308, 3224, 1700, 1317, 1147, 1094	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd, J=6, 18,3Hz, 1H); 3,9(s+dd, 4H); 5,7(dd, J=6, 12,9Hz, 1H); 7,2-7,4(m, 7H); 7,75(d, J=8,7Hz, 2H)
39	155-160	1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089	2,3(s, 3H); 3(s, 3H); 3,1(dd, J=6, 18,3Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,4(dd, J=6, 12,6Hz, 1H); 7-7,25(m, 6H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
40	200-5	3431, 3285, 1647, 1592, 1328, 1142	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd, J=6, 18,3Hz, 1H); 3,9(dd, J=12,9, 18,3Hz, 1H); 5,7(dd, J=6, 12,9Hz, 1H); 7,2-7,5(m, 7H); 7,75(d, J=8,7Hz, 2H)
41	210-5	3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,4(s, 3H); 3,05(dd, J=6, 17,7Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,9, 17,7Hz, 1H); 5,6(dd, J=6, 12,9Hz, 1H); 7,2-7,3(m, 6H); 7,75(d, J=8,7Hz, 2H)
42	128-132	3440, 3200, 1680, 1590, 1135	2,3(s, 3H); 3(s, 3H); 3,1(dd, J=6,3, 18,6Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,6, 18,6Hz, 1H); 5,4(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 5,6(platus s, 1H); 6,7(platus s, 1H); 7-7,2(m, 6H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)

43	162-4	2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143	2,3(s, 3H); 3-3,1(s+dd, 4H); 3,75(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 5,5(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 7-7,2(m, 6H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
44	152-5	3316, 3240, 1594, 1323, 1178, 1121, 1065, 549	2,2(s, 6H); 3(dd, J=6,3, 18,3Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,6, 18,3Hz, 1H); 4,7(platus s, 2H); 5,4(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 6,95(s+d, J=7,8Hz, 2H); 7,1(2d, J=7,8, 8,7Hz, 3H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
52	170-3	3318, 3239, 1593, 1503, 1492, 1321, 1068	(d ₆ -DMSO): 3(dd, J=6,3, 18,3Hz, 1H); 3,95(dd, J=12,9, 18,3Hz, 1H); 5,95(dd, J=6,3, 12,9Hz, 1H); 7(d, J=8,7Hz, 2H); 7,1-7,2(m, 4H); 7,55(d, J=8,4Hz, 1H); 7,65(d, J=8,7Hz, 2H)
46	108-114	3383, 2270, 1595, 1519, 1329, 1277; 1160; 1066	3(dd, J=6,6, 18,3Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,3, 18,3Hz, 1H); 3,9(s, 3H); 5,4(dd, J=6,6, 12,3Hz, 1H); 6,95(m, 3H); 7,05(d, J=8,7Hz, 2H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
47	157-9	3357, 3267, 1630, 1595, 1508, 1330, 1264, 1158, 1066	3,05(dd, J=6,3, 18Hz, 1H); 3,7-3,8(s+dd, 4H); 4,8(platus s, 2H); 5,7(dd, J=6,3, 12,9Hz, 1H); 6,6-6,7(m, 2H); 6,95(t, J=8,7Hz, 1H); 7,05(d, J=9Hz, 2H); 7,7(d, J=9Hz, 2H)
48	121-6	3376, 3268, 1593, 1507, 1329, 1160	2,9(dd, J=6, 18Hz, 1H); 3,65(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 3,75(s, 3H); 3,85(s, 3H); 4,9(s, 2H); 5,65(dd, J=6, 12,6Hz, 1H); 6,35(d, J=8,7Hz, 1H); 6,5(s, 1H); 6,9(d, J=8,7Hz, 1H); 7(d, J=8,7Hz, 2H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
49	179-82	3317, 3231, 1593, 1507, 1326, 1178	(d ₆ -DMSO): 2,95(dd, J=5,4, 18Hz, 1H); 3,7-3,8(m, 4H); 5,8(dd, J=5,4, 12,6Hz, 1H); 6,7(dd, J=8,1, 10,5Hz, 1H); 6,9-7,1(m, 6H); 7,6(d, J=8,7Hz, 2H)
50	181-3	3348, 3268, 1593, 1321, 1165	2,25(s, 3H); 2,35(s, 3H); 2,85(dd, J=6,9, 18Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 5,45(dd, J=6,9, 12,6Hz, 1H); 6,5(t, J=5,4Hz, 1H); 6,8-6,9(m, 4H); 7(s, 1H); 7,65(d, J=9Hz, 2H)
51	159-61	3382, 3285, 1595, 1514, 1328, 1161	3(dd, J=6,3, 17,7Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,6, 17,7Hz, 1H); 4,7(s, 2H); 5,7(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 6,8(m, 1H); 6,9(m, 1H); 7(d, J=9Hz, 2H); 7,75(d, J=9Hz, 2H)
52	167-9	3318, 3239, 1593, 1503, 1492, 1321, 1068	(d ₆ -DMSO): 3(dd, J=6,3, 18,3Hz, 1H); 3,95(dd, J=12,9, 18,3Hz, 1H); 5,95(dd, J=6,3, 12,9Hz, 1H); 7(d, J=8,7Hz, 2H); 7,1-7,2(m, 4H); 7,55(d, J=8,4Hz, 1H); 7,65(d, J=8,7Hz, 2H)

53	170-3	3425, 3284, 1595, 1330, 1138	(d ₆ -DMSO): 3,2(dd, J=5,7, 18Hz, 1H); 3,9(dd, J=12,9, 18Hz, 1H); 6(dd, J=5,7, 12,9Hz, 1H); 7,1(m, 4H); 7,4-7,7(m, 4H); 7,8(d, J=10,8Hz, 1H)
54	212-4	3376, 3277, 1597, 1332, 1274, 1132	2,8(dd, J=6,3, 18,5Hz, 1H); 3,7(dd, J=13, 18,5Hz, 1H); 5,75(dd, J=6,3, 13Hz, 1H); 6,1(s, 2H); 6,8(d, J=8,5Hz, 2H); 7,2(d, J=8,3Hz, 1H); 7,6(d, J=8,5Hz, 2H); 7,65(d, J=8,3Hz, 1H); 7,9(s, 1H)
55	193-5	3353, 3270, 1593, 1509, 1321, 1141	(d ₆ -DMSO): 2,3(s, 3H); 2,9(dd, J=6,1, 12,2Hz, 1H); 3,95(dd, J=12,2, 12,9Hz, 1H); 5,95(dd, J=6,1, 12,9Hz, 1H); 6,65(s, 1H); 7(d, J=8,8Hz, 2H); 7,1-7,2(m, 4H); 7,65(d, J=8,8Hz, 2H)
56	148-50	3384, 3266, 1593, 1324, 1252, 1166	2,35(s, 3H); 2,9(dd, J=5,6, 18Hz, 1H); 3,7-3,8(m, 4H); 4,9(2H); 5,5(dd, J=5,6, 12,6Hz, 1H); 6,6(dd, J=2,2, 8,5Hz, 1H); 6,8(s, 1H); 6,85-6,95(2d, 3H); 7,7(d, J=9Hz, 2H)
57	157-60	3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158	3(dd, J=6,1, 17,8Hz, 1H); 3,7(dd, J=12,4, 17,8Hz, 1H); 4,75(s, 2H); 5,6(dd, J=6,1, 12,4Hz, 1H); 6,5(t, J=54Hz, 1H); 6,8-7(m, 5H); 7,7(d, J=8,8Hz, 2H)
58	174-7	3384, 3261, 1596, 1329, 1117	2,95(dd, J=5,6, 17,3Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,4, 17,3Hz, 1H); 4,7(s, 2H); 5,8(dd, J=5,6, 12,4Hz, 1H); 6,95(d, J=8,3Hz, 2H); 7,2(m, 2H); 7,5(d, J=7,5Hz, 1H); 7,75(d, J=8,3Hz, 2H)
59	105-6	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3(s+dd, 4H); 3,6(dd, J=12,2, 17,6Hz, 1H); 5,6(dd, J=6,2, 12,2Hz, 1H); 6,65(t, J=9Hz, 1H); 6,75(t, J=8Hz, 1H); 7,35(m, 3H); 7,8(d, J=8,3Hz, 2H)
60	157-9	3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753	2,95(dd, J=6,6, 18,5Hz, 1H); 3,85(dd, J=12,7, 18,5Hz, 1H); 4,8(s, 2H); 5,8(dd, J=6,6, 12,7Hz, 1H); 6,9-7(m, 3H); 7,1-7,3(m, 2H); 7,45(d, J=7,8Hz, 1H); 7,7(d, J=8,6Hz, 2H)
61	180-5	3407, 3295, 1593, 1334, 1161	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,2(dd, J=6,3, 18,1Hz, 1H); 3,95(dd, J=12,9, 18,1Hz, 1H); 6(dd, J=6,3, 12,9Hz, 1H); 7,2(d, J=8,8Hz, 2H); 7,3(m, 2H); 7,4(d, J=10,3Hz, 1H); 7,8(d, J=8,8Hz, 2H)
62	154-60	3406, 3262, 1593, 1330, 1155	2,4(s, 3H); 2,9(dd, J=6,6, 17,8Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,7, 17,8Hz, 1H); 4,8(s, 2H); 5,5(dd, J=6,6, 12,7Hz, 1H); 6,8-7(m, 5H); 7,7(d, J=8,8Hz, 2H)

63	166-7	3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123	2,3(s, 3H); 3(dd, J=6,3, 18,3Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,7, 18,3Hz, 1H); 4,65(s, 2H); 5,7(dd, J=6,3, 12,7Hz, 1H); 6,85-7(m, 3H); 7,05(d, J=8,8Hz, 2H); 7,7(d, J=8,8Hz, 2H)
64	172-4	3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165	2(s, 3H); 3(dd, J=6,6, 18Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,9, 18Hz, 1H); 5,7(dd, J=6,6, 12,9Hz, 1H); 6,8-6,95(m, 2H); 7-7,1(m, 3H); 7,85(d, J=8,7Hz, 2H); 8,1(s, 1H)
65	117-21	1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063	2,95(dd, J=7,3, 17,8Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,7(dd, J=12,7, 17,8Hz, 1H); 5,45(dd, J=7,3, 12,7Hz, 1H); 6,8(d, J=8,8Hz, 2H); 7,1(d, J=8,8Hz, 2H); 7,4(d, J=8,3Hz, 2H); 7,9(d, J=8,3Hz, 2H)
66	114-5	1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749	2,95(dd, J=7,6, 17,8Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,7(dd, J=12,7, 17,8Hz, 1H); 5,45(dd, J=7,6, 12,7Hz, 1H); 6,9(m, 3H); 7,15(t, J=7,8Hz, 2H); 7,4(d, J=8,1Hz, 2H); 7,9(d, J=8,1Hz, 2H)
67	98-9	1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762	3(s+dd, 4H); 3,65(dd, J=13,1, 17,1Hz, 1H); 5,8(dd, J=7,6, 13,1Hz, 1H); 6,9(m, 2H); 7(t, J=8,1Hz, 1H); 7,3(d, J=8,1Hz, 2H); 7,45(t, J=8,3Hz, 1H); 7,8(d, J=8,1Hz, 2H)
68			2,3(s, 3H); 3(m, 4H); 3,5(dd, J=11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t, J=11,7Hz, 1H); 6,75(d, J=8,5Hz, 1H); 7(d, J=8,5Hz, 1H); 7,1(s, 1H); 7,45(d, J=8Hz, 2H); 7,9(d, J=8Hz, 2H)
69	116-7	1616, 1587, 1498, 1310, 1155, 828	2,9(dd, J=7,5, 16,8Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,7(dd, J=12,7, 16,8Hz, 1H); 5,4(dd, J=7,5, 12,7Hz, 1H); 6,6(m, 2H); 6,7(d, J=11Hz, 1H); 7,1(dd, J=7,6, 14,9Hz, 1H); 7,4(d, J=8Hz, 2H); 7,9(d, J=8Hz, 2H)
70	114-6	1597, 1315, 1149, 1072, 959, 789	2,25(s, 3H); 2,9(dd, J=7,6, 17,8Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,7(dd, J=12,9, 17,8Hz, 1H); 5,45(dd, J=7,6, 12,9Hz, 1H); 6,6(d, J=7,8Hz, 1H); 6,7(d, J=7,8Hz, 1H); 6,9(s, 1H); 7(t, J=7,8Hz, 1H); 7,45(d, J=8Hz, 2H); 7,9(d, J=8Hz, 2H)
71	132-3	1601, 1509, 1314, 1154, 1113, 809	2,2(s, 3H); 2,3(s, 3H); 3(m, 4H); 3,5(dd, J=11,7, 16,6Hz, 1H); 5,4(t, J=11,7Hz, 1H); 6,8(m, 2H); 6,9(s, 1H); 7,5(d, J=8Hz, 2H); 7,85(d, J=8Hz, 2H)
72			2,95(s, 3H); 3,15(dd, J=6,5, 17,8Hz, 1H); 5,65(dd, J=12,7, 17,8Hz, 1H); 5,95(dd, J=6,5, 12,7Hz, 1H); 6,95(d, J=7,8Hz, 1H); 7,1(t, J=7,3Hz, 1H); 7,2(m, 2H); 7,35(d, J=8,3Hz, 2H); 7,8(d, J=8,3Hz, 2H)

73			2,3(s, 3H); 3(s+dd, 4H); 3,5(dd, J=11,7, 17,8Hz, 1H); 5,5(t, J=11,7Hz, 1H); 6,85(d, J=7,8Hz, 1H); 7(m, 2H); 7,1(d, J=6,1Hz, 1H); 7,5(d, J=8,3Hz, 2H); 7,85(d, J=8,3Hz, 2H)
74			3(s, 3H); 3,15(dd, J=5,9, 17,8Hz, 1H); 3,7(dd, J=11,7, 17,8Hz, 1H); 5,95(dd, J=5,9, 11,7Hz, 1H); 7,05(m, 2H); 7,2(s, 1H); 7,3(d, J=8,1Hz, 2H); 7,8(d, J=8,1Hz, 2H)
75	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3(dd, J=6,3, 11,4Hz, 1H); 3,8(dd, J=11,4, 12,6Hz, 1H); 4,8(s, 2H); 5,7(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 6,8-6,95(m, 2H); 7-7,1(m, 3H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
76	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3(dd, J=6,3, 11,4Hz, 1H); 3,8(dd, J=11,4, 12,6Hz, 1H); 4,8(s, 2H); 5,7(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 6,8-6,95(m, 2H); 7-7,1(m, 3H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)
77	113-5	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 831	2,9(dd, J=8,4, 17,4Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,7(dd, J=12,6, 17,4Hz, 1H); 5,4(dd, J=8,4, 12,6Hz, 1H); 6,9(m, 4H); 7,45(d, J=8,4Hz, 2H); 7,95(d, J=8,4Hz, 2H)
78	113-4	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 827	2,9(dd, J=8,4, 17,4Hz, 1H); 3(s, 3H); 3,7(dd, J=12,6, 17,4Hz, 1H); 5,4(dd, J=8,4, 12,6Hz, 1H); 6,9(m, 4H); 7,45(d, J=8,4Hz, 2H); 7,95(d, J=8,4Hz, 2H)

Produktai, kurie yra šio išradimo objektas, yra veiksmingi, aktyvūs vartojant peroraliniu būdu, priešūždegiminiai agentai ir selektyvūs COX-2 inhibitoriai su žymiu analgetiniu aktyvumu, nesukelia opų ir yra labai aktyvūs eksperimentiniame artrito teste. Norint pademonstruoti tokius aktyvumus, kaip pavyzdys, dabar yra pateikiama keletas farmakologinių testų.

Prostaglandinų sintezės inhibicija uždegiminiame eksudate ir gleivių membranoje bandyme su žiurkėmis

Šiame teste, parodant selektyvų COX-2 inhibavimą, taip pat yra parodomas ir priešūždegiminis aktyvumas kartu su nebuvimu poveikio į skrandžio prostaglandinus, kai agentas yra vartojamas peroraliniu būdu. Testas buvo atliekamas panaudojant O. Tofanetti et al. (*Med. Sci. Res.* 1989,

17, 745-746) aprašyto metodo modifikaciją. Tiriamieji produktai įvedami peroraliniu būdu, imant 40 mg/kg pradinę atrinkimo dozę. Praėjus valandai po įvedimo, žiurkės buvo anestezuojamos ir po oda tarpmentinėje zonoje implantuojama kempinė, išmirkyta karagenine. Praėjus šešioms valandoms po implantacijos, žiurkės buvo numarintos ir paimti tarpmentinės kempinės ir skrandžio gleivinės mėginiai. Po to, panaudojus imunotestą, kiekviename mėginyje buvo nustatytas PGE₂ kiekis ir kempinės eksudate, ir skrandžio gleivėse. PGE₂ inhibavimas uždegiminiame eksudate rodo ir COX-2 ir COX-1 inhibitorių prieš uždegiminį aktyvumą, o PEG₂ inhibavimas skrandžio gleivėse yra laikomas susijusiu su COX-1 inhibicija.

3-je lentelėje susumuoti rezultatai, gauti teste su 3 pavyzdžio junginiu, o 4-je lentelėje yra parodyta ED-50 (efektyvi dozė-50) bei jo selektyvumas. Jis yra veiksmingesnis prieš uždegiminis agentas nei etaloninis produktas.

3 LENTELĖ. – COX-2/COX-1 aktyvumas *in vivo*

Produktas (40 mg/kg dozė, p.o.)	PGE ₂ inhibavimas	
	Uždegiminis eksudatas	Skrandžio gleivės
3 pavyzdys	92 %	0
Meloksikamas	97 %	65 %
Nabumetonas	93 %	0

4 LENTELĖ. – COX-2/COX-1 aktyvumas *in vivo*

Produktas	PGE ₂ inhibavimas ED-50 (40 mg/kg, p.o.)	
	Uždegiminis eksudatas	Skrandžio gleivės
3 pavyzdys	3,6	>40
Nabumetonas	11,0	>40

Analgetinis aktyvumas prieš "hiperalgeziją", nustatytas pagal žiurkės letenėlės prieš bandymą sukulto uždegimo terminį stimulą

Šiame teste analgetinis aktyvumas bandyme su žiurkėmis buvo tiriamas pagal K. Hargreaves et al. (*Pain*, 1988, 32, 77-78) aprašytą metodą.

Iš pradžių į kiekvienos žiurkės užpakalinę dešiniąją letenėlę buvo suleista karagenino suspensija. Po dviejų valandų tiriamieji produktai buvo įvesti peroraliniu būdu, imant 40 mg/kg atrinktą dozę. Praėjus dviems valandoms po produkto įvedimo, prie žiurkės kiekvienos užpakalinės letenėlės pado buvo pridėtas šilumos šaltinis ir išmatuojamas laikas, kada jos bandė atitraukti matuojamą letenėlę. Hiperalgezija buvo nustatoma, lyginant letenėlės su įleistu karageninu ir kitos užpakalinės letenėlės algezijos procentinį santykį. Analgetinis aktyvumas buvo apskaičiuojamas lyginant šias hiperalgezijos reikšmes grupėse, paveiktose produktu, su grupe, kuri buvo paveikta tik tirpikliu.

5 lentelėje pateikti rezultatai, gauti atliekant bandymą su 3 pavyzdžio junginiu, o 6 lentelėje duotos ED-50 reikšmės rodo, kad šis produktas yra daug aktyvesnis nei kiti selektyvūs COX-2 inhibitoriai aktyvumo prieš terminę hiperalgeziją teste.

5 LENTELĖ. – Analgetinis aktyvumas prieš hiperalgeziją pagal terminį stimulą

Produktas (dozė = 40 mg/kg, p.o.)	Aktyvumas, %
3 pavyzdys	100 %
Nimesulidas	97 %
Nabumetonas	95 %

6 LENTELĖ. – Analgetinio aktyvumo prieš hiperalgeziją pagal terminį stimulą ED-50

Produktas	ED-50 (mg/kg, p.o.)
3 pavyzdys	0,2
Nimesulidas	1,0
Nabumetonas	2,1

Poveikis į virškinimo traktą (GI): opų sukėlimas bandyme su žiurkėmis, paveiktomis šalčio stresu

Šiame teste buvo nustatyti galimi opų atsiradimo efektai virškinimo trakto lygmenyje po peroralinio vaistų įvedimo. Šiam tikslui testas buvo

atliekamas pagal K.D. Rainsford (*Agents and Actions*, 1975, 5, 553-558) metodo modifikaciją. Pirmiausia žiurkės peroraliniu būdu gavo įvairias tiriamųjų junginių dozes. Praėjus dviems valandoms, žiurkės buvo patalpintos į šaldymo dėžę, esant -15°C temperatūrai, ir laikytos 1 valandą. Po to jos buvo paliktos 1 valandą kambario temperatūroje. Tada gyvūnai buvo numarinti ir išimtas skrandis. Skrandis buvo laikomas fiziologiniame tirpale 15 minučių. Praėjus šiam laikui, naudojant Project C.S.V. su 1.2 vaizdo analizatoriumi, nustatyta kiekvieno skrandžio paviršiaus plotas su skrandžio opomis. Kiekvieno produkto maksimali dozė, kuri nesukėlė opų, buvo nustatyta iš dozės-atsako tiesinės regresinės analizės.

Rezultatai, gauti tiriant 3 pavyzdžio junginį, susumuoti 7 lentelėje. Buvo parodyta, kad jis neturi opas sukeliančio poveikio net ir esant labai didelėms dozėms, ko ir galima laukti iš produkto, selektyvaus COX-2. Antra vertus, ir dichlofenakas, ir piroksikamas – selektyvūs COX-1 inhibitoriai – jau esant labai mažoms dozėms, rodo opas sukeliantį poveikį.

7 LENTELĖ. – Opų sukėlimas bandyme su šalčio stresu paveiktomis žiurkėmis

Produktas	Didžiausia opų nesukelianti dozė (mg/kg, p.o.)
3 pavyzdys	>80
Nimesulidas	1,2
Nabumetonas	1,7

Priešartritinis aktyvumas bandyme su žiurkėmis

Šiame tyrime buvo nustatomas 3 pavyzdžio junginio priešartritinis aktyvumas bandyme su žiurkėmis. Šiam tikslui bandymas buvo atliekamas pagal B. J. Jaffee et al. (*Agents and Actions*, 1989, 27, 344-346) aprašytą metodą. Pirmiausia į žiurkių užpakalinių kairiųjų letenėlių papades buvo įleista Froindo adjuvanto (*Mycobacterium butiricum*, suspenduotų sojos pupelių aliejuje). Po 14 dienų, kai išsivystė antrinis uždegimas negavusioje injekcijos letenėlėje, kuri yra laikoma eksperimentiniu artritu, buvo pradėtas gydymas tiriamuoju produktu arba tirpikliu (kontrolinėje grupėje). Peroraliniu būdu 11

dienų buvo įvedamas 3 pavyzdžio junginys, imant 10 mg/kg/per dieną dozę. Paskutinėje gydymo dienoje buvo išmatuotas letenėlės su antriniu uždegimu tūris. Priešartritinio aktyvumas buvo apskaičiuotas, lyginant 3 pavyzdžio junginių gydytos grupės letenėlės su antriniu uždegimu vidutinį tūrį su kontroline grupe 5 dienas.

Gauti rezultatai rodo, kad 3 pavyzdžio junginys turi didelį priešartritinį aktyvumą, nes gydant 10 mg/kg/per dieną doze, p.o., buvo gautas antrinio uždegimo inhibavimas, t.y. priešartritinio aktyvumas, lygus 71 %.

Remiantis geromis jų farmakodinaminėmis savybėmis, šio išradimo pirazolinų dariniai gali būti patenkinamu būdu naudojami žmonių ir gyvūnų terapijoje, ypač kaip priešuždegiminiai agentai uždegimų gydymui ir kitų susijusių su uždegimu susirgimų gydymui, kaip priešartritiniai agentai, kaip analgetikai skausmui ir migrenai gydyti, arba kaip antipiretikai karščiavimui gydyti.

Žmonių terapijoje skiriamos šio išradimo junginių dozės keisis priklausomai nuo gydomo susirgimo sunkumo. Paprastai dozė turėtų būti tarp 100 ir 400 mg/per dieną. Šio išradimo junginiai gali būti vartojami, pavyzdžiui, kapsulių, tablečių arba injekcijoms skirtų tirpalų arba suspensijų pavidalu.

Žemiau, kaip pavyzdys, yra parodytos dvi farmacinės kompozicijos, kuriose yra šio išradimo junginių.

Farmacinės vaisto formos

Tabletės receptūros pavyzdys:

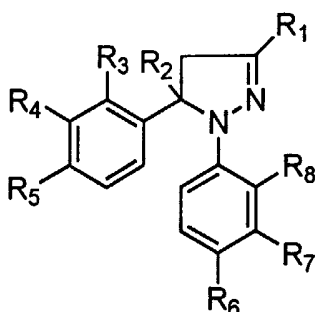
3 pavyzdžio junginys	50 mg
Kukurūzų miltai	16 mg
Koloidinis silicio dioksidas	1 mg
Magnio stearatas	1 mg
Povidonas K-90	3 mg
Paželatinintas krakmolas	4 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	25 mg
Laktozė	200 mg

Kapsulės receptūros pavyzdys:

3 pavyzdžio junginys	100 mg
Kukurūzų miltai	20 mg
Koloidinis silicio dioksidas	2 mg
Magnio stearatas	2 mg
Laktozė	200 mg

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

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



(I),

kurioje

R₁ reiškia vandenilio atomą, metilą, fluormetilą, difluormetilą, trifluormetilą, karboksirūgštes, 1-4 anglies atomų žemesnio karboksilato, karboksamido grupę arba cianogrupę,

R₂ reiškia vandenilį arba metilo grupę,

R₃, R₄, R₇ ir R₈, vienodi arba skirtingi, reiškia vandenilio atomą, chlorą, fluorą, metilą, trifluormetilą arba metoksigrupę,

R₅ reiškia vandenilio atomą, chlorą, fluorą, metilą, trifluormetilą arba metoksigrupę, su sąlyga, kad – visais atvejais – R₆ reiškia metilsulfonilo, aminosulfonilo arba acetoaminosulfonilo grupę,

R₆ reiškia vandenilio atomą, chlorą, fluorą, metilą, trifluormetilą arba metoksigrupę, su sąlyga, kad – visais atvejais – R₅ reiškia metilsulfonilo, aminosulfonilo arba acetoaminosulfonilo grupę ir

tuo atveju, kai R₁ reiškia metilo grupę,

R₂ reiškia vandenilio atomą arba metilo grupę,

R₃ ir R₈, vienodi arba skirtingi, reiškia vandenilio atomą, chlorą, fluorą, metilą arba trifluormetilo grupę,

R₄ reiškia vandenilio, fluoro atomą, metilą arba trifluormetilą arba metoksigrupę,

R₅ reiškia fluoro atomą, trifluormetilą arba trifluormetoksigrupę, su sąlyga, kad – visais atvejais – R₆ reiškia metilsulfonilą arba aminosulfonilą,

R₆ reiškia vandenilio, chloro, fluoro atomą, metilą, trifluormetilą, metoksi- arba trifluormetoksigrupę, su sąlyga, kad – visais atvejais – R₅ reiškia metilsulfonilą arba aminosulfonilą, ir

R₇ reiškia vandenilio, chloro, fluoro atomą, metilą, trifluormetilą arba metoksigrupę,

ir jo fiziologiškai primumos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš tokios grupės:

- [1] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [2] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-metil-5-(4-metilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [3] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [4] 4,5-dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [5] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [6] 4,5-dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [7] 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [8] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [9] 4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [10] 4,5-dihidro-1-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [11] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [12] 5-(2,4-dichlorfenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [13] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-dichlorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [14] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,

- [15] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [16] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [17] 4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [18] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluorfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [19] 4,5-dihidro-5-(3-fluorfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [20] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [21] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-chlor-4-fluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [22] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-5-(4-trifluormetoksifenil)-1*H*-pirazolas,
- [23] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,3-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [24] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [25] 5-(3,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [26] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [27] 4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazolas,
- [28] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazolas,
- [29] 4,5-dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazolas,
- [30] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-trifluormetilfenil)-1*H*-pirazolas,
- [31] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirazolas,
- [32] 4,5-dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazolas,
- [33] 4,5-dihidro-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-trifluormetilfenil)-1*H*-pirazolas,

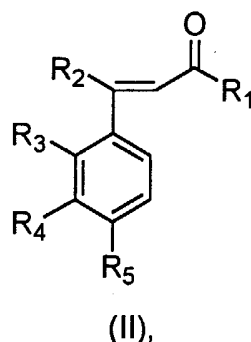
- [34] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksirūgštis,
- [35] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksirūgštis,
- [36] 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksirūgštis,
- [37] metilo 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas,
- [38] metilo 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilatas,
- [39] metilo 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas,
- [40] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksamidas,
- [41] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksamidas,
- [42] 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksamidas,
- [43] 3-ciano-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazolas,
- [44] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [45] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metil-4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [46] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [47] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluor-4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [48] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoksifenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [49] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluor-2-metoksifenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [50] 1-(4-aminosulfonilfenil)-3-difluormetil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-1*H*-pirazolas,
- [51] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,3,4-trifluorfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,

- [52] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2-chlor-4-fluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [53] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluor-4-trifluormetilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [54] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-[2,4-(bistrifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [55] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-3-fluorfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [56] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [57] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-3-difluormetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazolas,
- [58] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluor-2-trifluormetilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [59] 1-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [60] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2-chlorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [61] 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-chlor-2-fluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [62] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluor-2-metilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [63] 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluor-4-metilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [64] 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [65] 1-(4-chlorfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [66] 4,5-dihidro-1-fenil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [67] 4,5-dihidro-1-(2-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,
- [68] 1-(4-chlor-2-metilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1*H*-pirazolas,

- [69] 4,5-dihidro-1-(3-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [70] 4,5-dihidro-1-(3-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [71] 4,5-dihidro-1-(2,4-dimetilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [72] 1-(2-chlorfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [73] 4,5-dihidro-1-(2-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [74] 1-(2,4-dichlorfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [75] (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [76] (-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorfenil)-4,5-dihidro-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [77] (+)-4,5-dihidro-1-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas,
- [78] (-)-4,5-dihidro-1-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazolas;

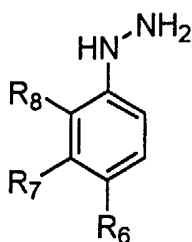
ir jo fiziologiškai priimtinos druskos.

2. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio pagal 1 punktą gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad junginį, kurio bendroji formulė (II):



kurioje R_1 reiškia vandenilio atomą, metilą, fluormetilą, difluormetilą, trifluormetilą ir karboksigrupę, o R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta 1 punkte,

veikia bazės arba druskos formos fenilhidrazinu, kurio bendroji formulė (III):



(III),

kurioje R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta 1 punkte.

4. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio pagal 1 punktą, kuriame R_1 reiškia alkilkarboksilatą su mažiau nei 1-4 anglies atomais, o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes, kaip ir 1 punkte, gavimo būdas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad bendrosios formulės (I) junginį, kuriame R_1 reiškia karboksigrupę (COOH), o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes kaip ir 1 punkte, veikia tinkamu reagentu, duodančiu chloranhidridą, kaip antai, pavyzdžiui, tionilo chloridu arba oksalilo chloridu, o po to vykdo esterinimo reakciją su 1-4 anglies atomus turinčiu alifatinio alkoholiu, esant organinės bazės, kaip antai trietilamino arba piridino, arba tiesiogiai veikia karboksirūgštį atitinkamu sočiu bevandeniu alkoholiu ir dujiniu vandenilio chloridu.

5. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio pagal 1 punktą, kuriame R_1 reiškia karboksamido grupę, o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes, kaip ir 1 punkte, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bendrosios formulės (I) junginį, kuriame R_1 reiškia karboksigrupę (COOH), o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes kaip ir 1 punkte, veikia tinkamu reagentu, duodančiu chloranhidridą, kaip antai, pavyzdžiui, tionilo chloridu arba oksalilo chloridu, o po to veikia amoniaku.

6. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio pagal 1 punktą, kuriame R_1 reiškia cianogrupę, o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes, kaip ir 1 punkte, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bendrosios formulės (I) junginį, kuriame R_1 reiškia karboksamido grupę, o R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes kaip ir 1 punkte, veikia tinkamu reagentu, kaip antai, pavyzdžiui, tionildimetilformamid-chloridu arba metansulfonilchloridu.

7. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio pagal 1 punktą, kuriame R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes kaip ir 1 punkte, o R_6

reiškia acetilaminosulfonilo grupę, arba R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes kaip ir 1 punkte, o R_5 reiškia acetilaminosulfonilo grupę, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bendrosios formulės (I) junginį, kuriame R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes kaip ir 1 punkte, o R_6 reiškia aminosulfonilo grupę, arba R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 ir R_8 turi tas pačias reikšmes kaip ir 1 punkte, o R_5 reiškia aminosulfonilo grupę, veikia tinkamu reagentu, kaip antai, pavyzdžiui, acetilchloridu arba acto rūgšties anhidridu.

8. Bendrosios formulės (I) enantiomeriškai gryno pirazolino darinio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atlieka (I) bendrosios formulės junginio raceminio mišinio perskyrimą chromatografijos su chiraline stacionaria faze metodu arba pagaminant druską su enantiomeriškai gryna rūgštimi.

9. Bendrosios formulės (I) pirazolino 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 (I) bendrosios formulės junginį veikia neorganine rūgštimi arba organine rūgštimi tinkamame tirpiklyje.

10. 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 pirazolino darinys arba jo fiziologiškai priimtina druska pagal 1 ir 2 punktą ir farmaciškai priimtinos pagalbinės medžiagos.

11. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio arba jo farmaciškai priimtinos druskos pagal 1 ir 2 punktą panaudojimas vaisto, skirto gydyti žinduolių, įskaitant žmogų, uždegimui ir kitiems su uždegimu ir kitais ciklooksigenazės-2 tarpininkaujamais procesais susijusiems susirgimams, bei tokiems procesams, kuriuose naudinga inhibuoti ciklooksigenazę, gamyboje.

12. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimas pagal 11 punktą vaisto, skirto gydyti žinduolių, įskaitant žmogų, uždegimui, gamyboje.

13. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimas pagal 11 punktą vaisto, skirto gydyti žinduolių, įskaitant žmogų, su uždegimu susijusiems susirgimams, gamyboje.

14. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas vaisto, skirto gydyti žinduolių, įskaitant žmogų, artritu, gamyboje.

15. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimas pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad naudojamas vaisto, skirto gydyti žinduolių, įskaitant žmogų, skausmui, gamyboje.

16. Bendrosios formulės (I) pirazolino darinio arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimas pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad naudojamas vaisto, skirto gydyti žinduolių, įskaitant žmogų, karščiavimui, gamyboje.