



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **223 824**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 96 01455**

(22) A bejelentés napja: **1994. 11. 14.**

(40) A közzététel napja: **1996. 11. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 02. 28.**

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 231/12**

A 61 K 31/415

C 07 D 231/14

C 07 D 231/16

C 07 D 231/18

C 07 D 231/54

C 07 D 401/04

C 07 D 403/04

C 07 D 405/04

C 07 D 409/04

C 07 D 495/04

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 94/12720

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9515316**

(30) Elsőbbségi adatok:

08/160,594 **1993. 11. 30.** **US**

08/223,629 **1994. 04. 06.** **US**

(72) Feltalálók:

Bertenshaw, Stephen R., Brentwood, Missouri (US);

Carter, Jeffery S., Chesterfield, Missouri (US);

Collins, Paul W., Deerfield, Illinois (US);

Docter, Stephen H., Mt. Prospect, Illinois (US);

Granets, Matthew J., St. Louis, Missouri (US);

Khanna, Ish K., Vernon Hills, Illinois (US);

Malecha, James W., Libertyville, Illinois (US);

Miyashiro, Julie M., Chicago, Illinois (US);

Penning, Thomas D., Elmhurst, Illinois (US);

Rogers, Roland S., Richmond Heights,

Missouri (US);

jr. Rogier, Donald J., Chesterfield, Missouri (US);

Talley, John J., Brentwood, Missouri (US);

Yu, Stella S., Morton Grove, Illinois (US)

(73) Jogosult:

G. D. Searle and Co., Chicago, Illinois (US)

(74) Képvisező:

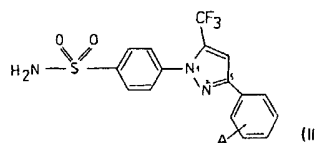
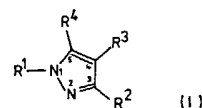
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Gyulladáscsökkentő hatású szubsztituált pirazolil-benzol-szulfonamid-származékok, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, és eljárás azok előállítására**

(57) Kivonat

A találmány (I) általános képletű szubsztituált pirazolil-benzolszulfonamid-származékokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint azok előállítási eljárására vonatkozik. Az (I) általános képletű vegyületekben a szubsztituensek fontosabb jelentései a következők:

- R¹ jelentése 4-szulfamoil-fenil-csoport,
- R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, 1–6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, 1–10 szén-



A leírás terjedelme 64 oldal (ezen belül 20 lap ábra)

- atomos alkilcsoport vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R⁴ jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport; vagy
 - R³ és R⁴ együtt a pirazolgyűrűhöz kapcsolódó (h') általános képletű csoportot jelent, ahol R⁶ jelentése halogénatom, 1–10 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino- vagy nitrocs csoport;
 - R² jelentése abban az esetben, ha R³ és R⁴ nem alkot a pirazolgyűrűvel gyűrűrendszert, hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, ciano-, karboxil- vagy karbamoilcsoport;

- R² jelentése abban az esetben, ha R³ és R⁴ a pirazolgyűrűvel gyűrűrendszert alkot, 1–6 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, karboxil- vagy karbamoilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy különösen értékes csoportját képezik a (II) általános képletű vegyületek, ahol a képletben A jelentése klóratom, fluoratom, brómatom, metoxics csoport, 1–3 szénatomos alkilcsoport, aminocsoport, nitrocs csoport vagy karboxilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek gyulladáscsökkentő hatásúak és gyulladással együtt járó rendellenességek kezelésére használhatók.

A találmány a gyulladáscsökkentő gyógyászati hatóanyagok területén olyan vegyületekre, készítményekre és módszerekre vonatkozik, amelyek alkalmasak gyulladáscsökkentés és gyulladással együtt járó rendellenességek, így arthritis kezelésére.

Ismeretes, hogy a prosztaglandinok fontos szerepet játszanak a gyulladási folyamatban, és a prosztaglandin-termelés gátlása, különösen a PGG₂, PGH₂ és PGE₂-termelés gátlása közös célja a gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok) azonban, amelyek hatékonyak a prosztaglandinok által előidézett fájdalom és a gyulladási folyamattal együtt járó duzzanatok csökkentésében, gyulladási eljárással nem járó egyéb, prosztaglandinok által szabályozott folyamatok befolyásolásában is hatékonyak. Így a legáltalánosabb NSAID-ok nagy dózisainak használata súlyos mellékhatásokat idézhet elő, ideértve az életveszélyes fekélyeket, amelyek korlátozzák a gyógyászati felhasználásukat. Az NSAID-ok helyett alkalmaznak kortikoszteroidokat, amelyek azonban még súlyosabb mellékhatásokat okoznak, különösen hosszú ideig tartó terápia esetén.

A korábbi NSAID-okkal kapcsolatban azt állapították meg, hogy azok a prosztaglandinok termelését azáltal akadályozzák meg, hogy enzimeket gátolnak a humán arachidonsav/prosztaglandin rendszerben, ideértve a ciklooxygenáz (COX) enzimet is. Egy a gyulladással együtt járó enzim [amelyet „ciklooxygenáz II-nek (COX II)” vagy „prosztaglandin G/H szintáz II-nek neveznek] nemrég történt felfedezése a gátlás megvalósíthatóságát biztosítja, mert hatékonyabban csökkenti a gyulladást, továbbá kevesebb és kevésbé súlyos mellékhatást idéz elő.

Leírták, hogy pirazolok felhasználhatók gyulladáscsökkentésére. Az 5 134 142 számú USA-beli szabadalmi leírás (Matsuo és munkatársai) 1,5-diaril-pirazolokat és különösen 1-(4-fluor-fenil)-5-[4-(metilszulfonil)-fenil]-3-trifluor-metil-pirazolt ismertet gyulladáscsökkentő hatékony vegyületekként.

A 3 940 418 számú USA-beli szabadalmi leírás (R. Hamilton) triciklusos 4,5-dihidrobenz[g]indazolokat ismertet gyulladáscsökkentő anyagokként. Emellett R. Hamilton triciklusos 4,5-dihidrobenz[g]indazolokat a *J. Hete-*

rocyclic Chem.-ben is leír [13, 545 (1976)] gyulladáscsökkentő anyagokként. Az 5 134 155 számú USA-beli szabadalmi leírás kondenzált gyűrűs triciklusos pirazolokat ismertet, amelyekben a pirazol és a fenilgyök között egy telített gyűrű van, és amelyek HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok. A 477 049 számú, 1992. március 25-én közrebocsátott európai szabadalmi bejelentés (4,5-dihidro-1-fenil-1H-benz[g]indazol-3-il)-amidokat ismertet antipszichotikus hatású anyagokként. A 347 773 számú, 1989. december 27-én közrebocsátott európai szabadalmi bejelentés (4,5-dihidro-1-fenil-1H-benz[g]indazol-3-il)-propán-amidokat ír le immunstimuláns hatóanyagokként. M. Hashem és munkatársai kondenzált triciklusos pirazolokat ismertetnek [*J. Med. Chem.* 19, 229 (1976)], amelyekben a pirazol és a fenilgyűrűt telített gyűrű kapcsolja össze, és amelyek antibiotikus hatásúak.

Bizonyos szubsztituált pirazolil-benzolszulfonamidokat a szakirodalomban mint szintetikus közbenső termékeket írtak le. Így a 4-[5-(4-klór-fenil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot egy pirazolinvegyületből állították elő olyan közbenső terméként, amelyből hipoglicémiás hatékonyságú vegyületek állíthatók elő [R. Soliman és munkatársai, *J. Pharm. Sci.* 76, 626 (1987)]. A 4-[5-[2-(4-bróm-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot egy pirazolinvegyületből állították elő, és azt írták le róla, hogy hipoglicémiás hatékonysága van [H. Mokhtar, *Pak. J. Sci. Ind. Res.* 31, 762 (1988)]. Hasonló módon állították elő a 4-[4-bróm-5-[2-(4-klór-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot is [H. Mokhtar és munkatársai, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 34, 9 (1991)].

Leírták, hogy pirazolszármazékok fitotoxikus hatásúak [M. Cocco és munkatársai, *II. Farmaco-Ed. Sci.*, 40, 272 (1985)], különösen az 1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3,4-dikarbonsav.

Leírták, hogy stíril-pirazol-észterek felhasználhatók antidiabetikus gyógyszerekként [H. Mokhtar és munkatársai, *Pharmazie*, 33, 649–651 (1978)]. A stíril-pirazol-karbonsavak antidiabetikus gyógyszerekként való felhasználását is leírták [R. Soliman és munkatársai, *Pharmazie*, 33, 184–185 (1978)]. Leírták a 4-[3,4,5-trisubsztituált-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidok

használatát közbenső vegyületekként szulfonil-karbamid-alapú antidiabetikus hatóanyagokként, különösen az 1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-3-metil-5-fenil-1*H*-pirazol-4-karbonsav ilyen célra való felhasználását [R. Soliman és munkatársai, *J. Pharm. Sci.*, 72, 1004 (1983)]. A 4-[3-szubsztituált metil-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidok egy sorozatát is előállították közbenső termékeként antidiabetikus hatóanyagok előállításához, közelebről a 4-[3-metil-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot [H. Feid-Allah, *Pharmazie*, 36, 754 (1981)]. Emellett előállították az 1-(4-[amino-szulfonil]-fenil)-5-fenil-pirazol-3-karbonsavat is a fentebb említett 4-[3-metil-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidból [R. Soliman és munkatársai, *J. Pharm. Sci.*, 70, 602 (1981)].

A találmány az (I) általános képletű, gyulladással kapcsolatos rendellenességek kezelésére felhasználható vegyületekre – ahol a képletben

- R¹ jelentése 4-szulfamoil-fenil-csoport,
- R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, 1–6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R⁴ jelentése az alábbi szubsztituensek közül választott szubsztituensekkel egyszeresen vagy többszörösen adott esetben szubsztituált fenilcsoport: halogénatom, ciano-, nitro-, karboxil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karbamoil-, hidroxil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos halogén-alkoxi-, szulfamoil-, amino-, 1–6 szénatomos alkil-amino-, di(1–6 szénatomos alkil)-amino-, 1–6 szénatomos alkil-tio-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos halogén-alkil-, 1–6 szénatomos hidroxil-alkil-, 2–6 szénatomos alkenil- és 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy
- R³ és R⁴ együtt a pirazolgyűrűhöz kapcsolódó (h') általános képletű csoportot jelent,

ahol

- A jelentése feniléncsoport vagy 5 vagy 6 tagú telítetlen heterociklusos csoport, amely heteroatomként nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot tartalmaz;
- R⁶ jelentése az alábbiak közül választható egy vagy több szubsztituens: halogénatom, 1–10 szénatomos alkil, 1–6 szénatomos halogén-alkil-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino- és nitrocsoport;
- R² jelentése abban az esetben, ha R³ és R⁴ nem alkot a pirazolgyűrűvel gyűrűrendszert, akkor hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal, ciano-, hidroxil-, karboxil- vagy karbamoil-csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal és cianocsoporttal szubsztituált 2–6 szénatomos alkenilcsoport, ciano-, karboxil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy adott esetben egy 1–6 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, aril-, karboxi-(1–6 szénatomos alkil)- vagy [aril-(1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil]-(1–10 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált karbamoilcsoport;

– R² jelentése abban az esetben, ha R³ és R⁴ a pirazolgyűrűvel gyűrűrendszert alkot, akkor 1–6 szénatomos halogén-alkil-, hidroxil-(1–6 szénatomos alkil)-, karboxi-(1–6 szénatomos alkil)-, ciano-, karboxil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy adott esetben egy 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoporttal vagy egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy egy 1–6 szénatomos alkil- és egy arilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoport;

az arilcsoport jelentése fenil-, naftil-, tetrahidronaftil-, indanil- vagy bifenil-il-csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha

R² vagy R³ jelentése hidrogénatom, akkor a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R³ jelentése hidrogénatom és R⁴ jelentése fenilcsoport, akkor R² jelentése karboxilcsoporttól vagy metilcsoporttól eltérő;

R² jelentése metilcsoport és R³ jelentése brómatom, akkor R⁴ jelentése fenil- vagy 4-klór-fenilcsoporttól eltérő –

és azok gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik.

A „további megkötéssel” kifejezés, amelyet fentebb használtunk, azt jelenti, hogy az adott megkötés független a többi megkötéstől.

Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók gyulladások kezelésére – de nem korlátozódnak erre –, valamint egyéb, gyulladással társult rendellenességek kezelésére, így analgetikumként fájdalom és fejfájások kezelésére, vagy antipiretikumként láz kezelésére. Így például az (I) általános képletű vegyületek előnyösen felhasználhatók artritisz kezelésére, ideértve többek között a reumatoid artritiszt, a spondiloartropátiát, a köszvényes artritiszt, az oszteoartritiszt, a szisztémás lupust, erythematosust és a juvenil artritiszt. Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók asztma, bronchitis, menstruációs görcsök, íngyulladás, nyálkatömlő-gyulladás és rendellenes bőrállapotok, így pszoriázis, ekcéma, égések és dermatitisz kezelésére. Az (I) általános képletű vegyületek gasztrointesztinális állapotok kezelésére is előnyösen felhasználhatók, amilyenek a gyulladással járó bélbetegség, a Crohn-betegség, a gyomorhurut, az érzékeny bél-szindróma és a fekélyes kolitisz, továbbá a vastagbél, illetve a végbél rákos megbetegedésének a megelőzése. Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen felhasználhatók gyulladások kezelésére az alábbi betegségek esetében: érrendszeri megbetegedések, migrénes fejfájások, periarteritis nodosa, pajzsmirigygyulladás, a csontvelő sejtkepző képességének elvesztése következtében beálló vérszegénység (anaemia aplastica), Hodgkin-kór, szklerodéma, reumás láz, I. típusú diabetes, súlyos izomgyengeség, szarkoidózis, nefrotikus szindróma, Behcet-szindróma, több izom egyidejű gyulladása (polymyositis), fogínygyulladás, túlérzékenység, kötőhártya-gyulladás, sérülés után fellépő duzzanatok, miokardiális iszkémia és hasonlóak. A vegyületek hasznosak mint gyulladásgátló hatóanyagok, így például ízületi gyulladás kezelésére, de használatuk a további előnnyel jár, hogy lényegesen kisebb káros mellékhatásuk van.

A találmány szerinti vegyületek szelektíven gátolják a ciklooxygenáz II-t a ciklooxygenáz I-gyel szemben. A vegyületek IC₅₀-értéke ciklooxygenáz II-re kisebb mintegy 0,2 µM-nál, és szelektivitásaránya a ciklooxygenáz II-gátlás és a ciklooxygenáz I-gátlás között legalább 50, előnyösen legalább 100. Még előnyösebben a vegyületek IC₅₀-értéke ciklooxygenáz I-re nagyobb mintegy 1 µM-nál, még előnyösebben nagyobb 10 µM-nál. Az ilyen előnyös szelektivitás arra utalhat, hogy a vegyületek képesek csökkenteni a közöséges NSAID-ok által előidézett mellékhatások előfordulását.

A találmány oltalmi köre kiterjed az (I) általános képletű vegyületek egy szűkebb csoportját képező (II) általános képletű vegyületekre vagy a vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sóira is – ahol a képletben A jelentése az alábbi csoportból választott egy vagy több csoport: klóratom, fluoratom, brómatom, metoxi-csoport, metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, metiltio-csoport, aminocsoport, nitrocsoport, karboxilcsoport, hidroximetil-csoport, trifluor-metil-csoport, hidridocsoport, trifluor-metoxi-csoport, cianocsoport, etoxi-csoport, dimetil-amino-csoport és dietil-amino-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen érdekes családjába tartoznak az alábbi vegyületek és azok gyógyászatiilag elfogadható sói:

1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav-etil-észter;*jel*

1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav-etil-észter;

1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav-izopropil-észter;

N-[4-metil-fenil]-1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid;

N-[3-klór-fenil]-1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid;

N-[3-fluor-fenil]-1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid;

N-[3-fluor-fenil]-1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid;

N-[[1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonil]-glicinsav-fenil-metil-észter;

4-[5-(4-bróm-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(4-klór-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-(4-metil-tio-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(5-klór-4-metoxi-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(5-bróm-4-metoxi-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-bróm-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

5 4-[4-klór-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-bróm-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

10 4-[4-klór-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

15 4-[4-bróm-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-ciano-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

20 4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-etil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-metil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

25 4-[5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(4-klór-fenil)-4-metil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

30 4-[5-(4-klór-fenil)-4-etil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-etil-5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-etil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

35 4-[4-etil-5-(4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-etil-5-(3-fluor-4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

40 4-[5-(4-fluor-fenil)-4-metil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-metil-5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-fluor-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

45 4-[4-bróm-5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

50 4-[4-klór-3-(difluor-metil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-bróm-3-(difluor-metil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-3-(difluor-metil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

55 4-[4-klór-3-ciano-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

60

- 4-[4-klór-3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-bróm-3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-bróm-3-ciano-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-bróm-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-etil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-etil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-bróm-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(3-bróm-4-metoxi-fenil)-4-klór-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- 4-[4-klór-3-izopropil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-3-hidroxi-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-3-hidroxi-metil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-ciano-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2,4-difluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,4-diklór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-bróm-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2,4-diklór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-amino-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-2-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-etoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,5-dimetil-fenil-4-metoxi)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-etil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2,4-dimetil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-bróm-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metoxi-5-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-etil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-3-(3-propenil)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-fluor-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-metil-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-(N,N-dimetil-amino)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-(N-metil-amino)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-amino-4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-metil-tio-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-metil-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-fenil-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3-klór-4-metil-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-3-metil-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(2-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3-bróm-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-metil-szulfonil-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(heptafluor-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(klór-difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(pentafluor-etil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-fluor-fenil)-3-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-3-(klór-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(ciano-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[3-(klór-difluor-metil)-5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 3-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-ciano-2-propenoát-etil-észter és
 4-[5-(fenil)-3-(fluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek még az alábbi vegyületek és azok gyógyászatiilag elfogadható sói is:

4-[5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[3-(difluor-metil)-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[3-(difluor-metil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[3-(difluor-metil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[3-(difluor-metil)-5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[4-klór-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(hidroxi-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid; és
 4-[5-(4-(N,N-dimetil-amino)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid.

30 Különösen kiemeljük az alábbi vegyületeket és azok gyógyászatiilag elfogadható sóit:

4-[5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid; és
 4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid.

A „hidridocsoport” kifejezés egyetlen hidrogénatomot (H) jelent. Ez a hidridocsoport kapcsolódhat például egy oxigénatomhoz, így hidroxilcsoportot képezve, vagy két hidridocsoport kapcsolódhat egy szénatomhoz, így egy metilén-csoportot ($-CH_2-$) képezve. Ahol az „alkil-csoport” kifejezést használjuk önmagában vagy más kifejezéseken belül, amilyen a „halogén-alkil-csoport” és az „alkil-szulfonil-csoport” kifejezés, ez egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-től mintegy 20-ig terjedő szénatomot vagy előnyösen 1-től mintegy 12-ig terjedő szénatomot tartalmazó csoportot jelent. Előnyösen az alkilcsoportok „rövid szénláncú alkilcsoportok” 1-től mintegy

45 az „alkil-szulfonil-csoport” kifejezés, ez egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-től mintegy 20-ig terjedő szénatomot vagy előnyösen 1-től mintegy 12-ig terjedő szénatomot tartalmazó csoportot jelent. Előnyösen az alkilcsoportok „rövid szénláncú alkilcsoportok” 1-től mintegy 10-ig terjedő szénatommal. Legelőnyösebbek az 1–mintegy 6 szénatomot tartalmazó, rövid szénláncú alkilcsoportok. Az ilyen csoportok példáulként megemlíthetjük a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izoamil-, hexil- és hasonló csoportokat. Az „alkenilcsoport” kifejezés felöli a lineáris vagy elágazó szénláncú, legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmazó, kettőtől mintegy húszig terjedő szénatomot tartalmazó, előnyösen kettőtől mintegy tizenkettőig terjedő szénatomot tartalmazó csoportokat. Előnyö-

55 sebb alkilcsoportok a „rövid szénláncú alkenilcsoportok”

tok”, amelyek kettőtől mintegy hatig terjedő szénatomot tartalmaznak. Az ilyen csoportok példaként megemlítjük az etenil-, n-propenil-, butenil és hasonló csoportokat. A „halogénatom” kifejezés fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot jelöl. A „halogén-alkil-csoport” kifejezés olyan csoportokat ölel fel, amelyekben az alkilcsoport szénatomjai közül egy vagy több szubsztituálva van a fentebb meghatározott halogénatommal. Különösen ideértjük a monohalogén-alkil-csoportot, a dihalogén-alkil-csoportot és a polihalogén-alkil-csoportot. A monohalogén-alkil-csoport jódatomot, brómatomot, klóratomot vagy fluoratomot tartalmazhat. A dihalogén- és a polihalogén-alkil-csoportok két vagy több azonos halogénatomot vagy különböző halogénatomok kombinációt tartalmazhatják. A „rövid szénláncú halogén-alkil-csoport” 1–6 szénatomot tartalmazhat. Az ilyen csoportok példaként megemlítjük a fluor-metil-csoportot, a difluor-metil-csoportot, a trifluor-metil-csoportot, a klór-metil-csoportot, a diklór-metil-csoportot, a triklór-metil-csoportot, a pentafluor-etil-csoportot, a heptafluor-propil-csoportot, a difluor-klór-metil-csoportot, a diklór-fluor-metil-csoportot, a difluor-etil-csoportot, a difluor-propil-csoportot, a diklór-etil-csoportot és a diklór-propil-csoportot. A „hidroxil-alkil-csoport” kifejezés egytől mintegy tízig terjedő szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó szénláncú olyan alkilcsoportokra vonatkozik, amelyek egy vagy több hidroxilcsoporttal lehetnek szubsztituálva. Az előnyös hidroxil-alkil-csoportok a „rövid szénláncú hidroxil-alkil-csoportok”, amelyek 1–10 szénatomot és egy vagy több hidroxilcsoportot tartalmaznak. Az ilyen csoportok példaként megemlítjük a hidroxil-metil-csoportot, a hidroxil-etil-csoportot, a hidroxil-propil-csoportot, a hidroxil-butil-csoportot és a hidroxil-hexil-csoportot. Az „alkoxics csoport” kifejezés olyan lineáris vagy elágazó szénláncú, oxics csoportot tartalmazó csoportokra vonatkozik, amelyek 1–10 szénatomos alkilrész tartalmaznak, amilyen például a metoxics csoport. Előnyösebb alkoxics csoportok a „rövid szénláncú alkoxics csoportok”, amelyek 1–10 szénatomot tartalmaznak. Az ilyen csoportok példaként megemlítjük a metoxics csoportot, a propoxics csoportot, a butoxics csoportot és a terc-butoxi-csoportot említjük meg. Az „alkoxi” csoportok továbbá lehetnek szubsztituálva egy vagy több halogénatommal, így fluoratommal, klóratommal vagy brómatommal, és így „halogén-alkoxi” csoportokat alkotnak. Az ilyen csoportok példaként megemlítjük a fluor-metoxi-csoportot, a klór-metoxi-csoportot, a trifluor-metoxi-csoportot, a trifluor-etoxi-csoportot, a fluor-etoxi-csoportot és a fluor-propoxi-csoportot.

Az „arilcsoport” kifejezés önmagában vagy kombinációban olyan karbociklusos aromás rendszert jelent, amely egy, két vagy három gyűrűt tartalmaz, ahol a gyűrűk egymáshoz kapcsolódhatnak úgy, hogy csak egy szénatomuk közös, vagy pedig kondenzálva lehetnek. Az „arilcsoport” kifejezés aromás csoportokat, így fenilcsoportot, naftilcsoportot, tetrahidronaftilcsoportot, indáncsoportot vagy bifenilcsoportot jelent.

A „heterociklusos csoport” kifejezés telített, részben telített és telítetlen, heteroatomot tartalmazó gyűrűs

csoportokat jelent, ahol a heteroatom nitrogénatom, kénatom és oxigénatom lehet. A telített heterociklusos csoportok példaként megemlítjük a telített, 3–6 tagú heteromonociklusos, 1–4 nitrogénatomot tartalmazó csoportokat (például a pirrolidinilcsoportot, az imidazolidinilcsoportot, a piperidinocsoportot, a piperazinilcsoportot stb.); a telített, 3–6 tagú heteromonociklusos, 1 vagy 2 oxigénatomot és 1–3 nitrogénatomot tartalmazó csoportokat (például a morfolinilcsoportot stb.); a telített, 3–6 tagú heteromonociklusos, egy vagy két kénatomot és 1–3 nitrogénatomot tartalmazó csoportokat (például a tiazolidinilcsoportot stb.). A részben telített heterociklusos csoportok példaként megemlítjük a dihidrotiofénecsoportot, a dihidropiránecsoportot, a dihidrofuránecsoportot és a dihidrotiazolcsoportot. A „heteroarilcsoport” kifejezés telítetlen heterociklusos csoportokra vonatkozik. A telítetlen heterociklusos csoportokat „heteroaril”-csoportoknak is nevezzük, és ezek közé tartoznak az 5 vagy 6 tagú heteromonociklusos, 1–4 nitrogénatomot tartalmazó csoportok, például a pirrolilcsoport, a pirrolinilcsoport, az imidazolilcsoport, a pirazolilcsoport, a 2-piridilcsoport, a 3-piridilcsoport, a 4-piridilcsoport, a pirimidilcsoport, a pirazinilcsoport, a piridazinilcsoport, a triazolilcsoport (például a 4H-1,2,4-triazolilcsoport, az 1H-1,2,3-triazolilcsoport, a 2H-1,2,3-triazolilcsoport stb.), a tetrazolilcsoport (például az 1H-tetrazolilcsoport, a 2H-tetrazolilcsoport stb.) stb.; az 1–5 nitrogénatomot tartalmazó, telítetlen kondenzált heterociklusos csoportok, például az indolilcsoport, az izoindolilcsoport, az indolizinilcsoport, a benzimidazolilcsoport, a kinolilcsoport, az izokinolilcsoport, az indazolilcsoport, a benzotriazolilcsoport, a tetrazolpiridazinil-csoport (például a tetrazolo[1,5-b]piridazinilcsoport stb.) stb.; a telítetlen, 3–6 tagú, egy oxigénatomot tartalmazó heteromonociklusos csoportok, például a piranilcsoport, a 2-furilcsoport, a 3-furilcsoport stb.; a telítetlen, 5 vagy 6 tagú, egy kénatomot tartalmazó heteromonociklusos csoportok, például a 2-tienilcsoport, a 3-tienilcsoport stb.; a telítetlen, 5 vagy 6 tagú, egy vagy két oxigénatomot és 1–3 nitrogénatomot tartalmazó heteromonociklusos csoportok, például az oxazolilcsoport, az izoxazolilcsoport, az oxadiazolilcsoport (például az 1,2,4-oxadiazolilcsoport, az 1,3,4-oxadiazolilcsoport, az 1,2,5-oxadiazolilcsoport stb.) stb.; a telítetlen, 1 vagy 2 oxigénatomot és 1–3 nitrogénatomot tartalmazó, kondenzált heterociklusos csoportok (például a benzoxazolilcsoport, a benzoxadiazolilcsoport stb.); a telítetlen, 5 vagy 6 tagú, 1 vagy 2 kénatomot és 1–3 nitrogénatomot tartalmazó heteromonociklusos csoportok, például a tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport (például az 1,2,4-tiadiazolilcsoport, az 1,3,4-tiadiazolilcsoport, az 1,2,5-tiadiazolilcsoport stb.) stb.; a telítetlen, 1 vagy 2 kénatomot és 1–3 nitrogénatomot tartalmazó kondenzált heterociklusos csoportok (például a benzotiazolilcsoport, a benzotiadiazolilcsoport stb.) és hasonlóak. A kifejezés olyan csoportokat is felölel, amelyekben a heterociklusos csoportok arilcsoportokkal vannak kondenzálva. Az ilyen kondenzált biciklusos csoportok példaként megemlítjük a benzofuránt, a benzotiofént és hasonlókat. Az említett „hetero-

ciklusos csoport” 1–3 szubsztituenst tartalmazhat, így például rövid szénláncú alkilcsoportot, hidroxilcsoportot, oxocsoportot, aminocsoportot és rövid szénláncú alkil-amino-csoportot. Az előnyös heterociklusos csoportok 5–10 tagú kondenzált vagy nem kondenzált csoportok lehetnek. A heteroarilcsoportok előnyösebb példaként megemlítjük a benzofurilcsoportot, a 2,3-dihidrobzeno-furil-csoportot, a benzo-tienil-csoportot, az indolilcsoportot, a dihidroindolilcsoportot, a kromanilcsoportot, a benzo-pirán-csoportot, a tiokromanilcsoportot, a benzo-tiopirán-csoportot, a benzo-dioxililcsoportot, a benzo-dioxanil-csoportot, a piridilcsoportot, a tienilcsoportot, a tiazolilcsoportot, az oxazolilcsoportot, a furilcsoportot és a pirazinilcsoportot. A „szulfonilcsoport” kifejezés önmagában vagy más kifejezésekhez kapcsolódva, amilyen például az „alkil-szulfonil-csoport”, kétértékű $-SO_2-$ csoportokat jelent.

Az „alkil-szulfonil-csoport” kifejezés egy szulfonilcsoportozatba kapcsolódó alkilcsoportokra vonatkozik, ahol az alkilcsoport jelentése a fenti. Előnyös alkil-szulfonil-csoportok a „rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoportok”, amelyek 1–10 szénatomot tartalmaznak. Az ilyen rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoportok példaként megemlítjük a metil-szulfonil-csoportot, az etil-szulfonil-csoportot és a propil-szulfonil-csoportot. Az „aril-szulfonil-csoport” kifejezés a fentebb meghatározott arilcsoportokra vonatkozik, amelyek egy szulfonilcsoportozatba vannak kapcsolódva. Az ilyen csoportok példaként megemlítjük a fenil-szulfonil-csoportot. A „szulfonamidilcsoport” kifejezések mind önmagukban, mind egyéb kifejezésekben, így például az „N-alkil-amino-szulfonil-csoport”, az „N-aril-amino-szulfonil-csoport”, az „N,N-dialkil-amino-szulfonil-csoport” és az „N-alkil-N-aril-amino-szulfonil-csoport” kifejezésekben egy aminocsoporttal szubsztituált szulfonilcsoportot jelentenek, amelyek egy szulfonamidot ($-SO_2NH_2$) képeznek. Az „N-alkil-amino-szulfonil-csoport” és az „N,N-dialkil-amino-szulfonil-csoport” kifejezések olyan szulfonilcsoportokat jelentenek, amelyek egy vagy két alkilcsoporttal vannak szubsztituálva. Előnyös alkil-amino-szulfonil-csoportok a „rövid szénláncú alkil-amino-szulfonil-csoportok”, amelyek 1–6 szénatomot tartalmaznak. Az ilyen rövid szénláncú alkil-amino-szulfonil-csoportok példaként megemlítjük az N-metil-amino-szulfonil-csoportot, az N-etil-amino-szulfonil-csoportot és az N-metil-N-etil-amino-szulfonil-csoportot. Az „N-aril-amino-szulfonil-csoport” és az „N-alkil-N-aril-amino-szulfonil-csoport” kifejezés olyan szulfonilcsoportokra vonatkozik, amelyek egy arilcsoporttal, illetőleg egy alkilcsoporttal és egy arilcsoporttal vannak szubsztituálva. Előnyös N-alkil-N-aril-amino-szulfonil-csoportok a „rövid szénláncú N-alkil-N-aril-szulfonil-csoportok”, amelyekben az alkilcsoportok 1–6 szénatomot tartalmaznak. Az ilyen rövid szénláncú N-alkil-N-aril-amino-szulfonil-csoportok példaként megemlítjük az N-metil-fenil-amino-szulfonil-csoportot és az N-etil-fenil-amino-szulfonil-csoportot.

A „karboxics csoport” vagy „karboxilcsoport” kifejezések önmagukban vagy egyéb kifejezésekhez kapcsol-

lódva, amilyen például a „karboxi-alkil-csoport” kifejezés, $-CO_2H$ csoportot jelentenek. Az „alkanoilcsoport” kifejezés vagy a „karboxi-alkil-csoport” kifejezés olyan csoportokat jelöl, amelyek egy alkilcsoportozatba kapcsolódva egy fentebb meghatározott karboxilcsoportot tartalmaznak. Az alkanoilcsoportok szubsztituáltak vagy szubsztituátlanok lehetnek, mint például a formilcsoport, az acetyl-csoport, a propionilcsoport (propanoilcsoport), a butanoilcsoport (butirilcsoport), az izobutanoilcsoport (izobutirilcsoport), a valerilcsoport (pentanoilcsoport), az izovalerilcsoport, a pivaloilcsoport, a hexanoilcsoport és hasonlók. A „karbonilcsoport” kifejezés önmagában vagy egyéb kifejezésekkel együtt, amilyen az „alkil-karbonil-csoport”, $-(C=O)-$ csoportot jelöl. Az „alkil-karbonil-csoport” kifejezés egy alkilcsoporttal szubsztituált karbonilcsoportra vonatkozik. Előnyös alkil-karbonil-csoportok a „rövid szénláncú alkil-karbonil-csoportok”, amelyek 1–6 szénatomot tartalmaznak. Az ilyen csoportok példaként megemlítjük a metil-karbonil-csoportot és az etil-karbonil-csoportot. Az „alkil-karbonil-alkil-csoport” kifejezés „alkil-karbonil”-csoporttal szubsztituált alkilcsoportot jelöl. Az „alkoxi-karbonil-csoport” kifejezés olyan csoportot jelent, amely egy oxigénatomon keresztül egy karbonilcsoportozatba kapcsolódó, fentebb meghatározott alkoxi-csoportot tartalmaz. A „rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport” kifejezés előnyösen 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportokra vonatkozik. Az ilyen „rövid szénláncú alkoxi-karbonil” észtercsoportok példaként megemlítjük a szubsztituátlan metoxi-karbonil-csoportot, az etoxi-karbonil-csoportot, a propoxi-karbonil-csoportot, a butoxi-karbonil-csoportot és a hexil-oxi-karbonil-csoportot. Az „alkoxi-karbonil-alkil-csoport” kifejezés olyan csoportokra vonatkozik, amelyek egy alkilcsoporttal szubsztituált, fentebb meghatározott „alkoxi-karbonil-csoportot” tartalmaznak. Előnyösebb alkoxi-karbonil-alkil-csoportok a „rövid szénláncú alkoxi-karbonil-alkil-csoportok”, amelyek 1–6 szénatomos alkilcsoportozatba kapcsolódva a fentebb meghatározott rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoportokat tartalmaznak. Az ilyen rövid szénláncú alkoxi-karbonil-alkil-csoportok példaként megemlítjük a metoxi-karbonil-metil-csoportot, a terc-butoxi-karbonil-etil-csoportot és a metoxi-karbonil-etil-csoportot. Az „amino-karbonil-csoport” kifejezés egy $-C(=O)NH_2$ képletű csoportot jelent akár önmagában, akár egyéb kifejezésekhez kapcsolódva, amilyenek az „amino-karbonil-alkil-csoport”, az „N-alkil-amino-karbonil-csoport”, az „N-aril-amino-karbonil-csoport”, az „N,N-dialkil-amino-karbonil-csoport”, az „N-alkil-N-aril-amino-karbonil-csoport”, az „N-alkil-N-hidroxi-amino-karbonil-csoport” és az „N-alkil-N-hidroxi-amino-karbonil-alkil-csoport”. Az „N-alkil-amino-karbonil-csoport” és az „N,N-dialkil-amino-karbonil-csoport” kifejezések olyan amino-karbonil-csoportokra vonatkoznak, amelyek egy, illetőleg két alkilcsoporttal vannak szubsztituálva. Előnyösek az olyan „rövid szénláncú alkil-amino-karbonil-csoportok”, amelyek egy amino-karbonil-csoportozatba kapcsolódva egy fentebb meghatározott rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmaznak. Az „N-aril-amino-karbonil-csoport” és

az „N-alkil-N-aril-amino-karbonil-csoport” kifejezések olyan amino-karbonil-csoportokat jelentenek, amelyek egy arilcsoporttal, vagy pedig egy alkilcsoporttal és egy arilcsoporttal vannak szubsztituálva. Az „amino-karbonil-alkil-csoport” kifejezés amino-karbonil-csoportokkal szubsztituált alkilcsoportokra vonatkozik. Az „N-cikloalkil-amino-karbonil-csoport” kifejezés olyan amino-karbonil-csoportokra vonatkozik, amelyek legalább egy cikloalkilcsoporttal vannak szubsztituálva. Előnyösek az olyan „rövid szénláncú cikloalkil-amino-karbonil-csoportok”, amelyek egy amino-karbonil-csoporttal kapcsolódva 3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportokat tartalmaznak. Az „amino-alkil-csoport” kifejezés aminocsoportokkal szubsztituált alkilcsoportokra vonatkozik. Az „alkil-amino-alkil-csoport” kifejezés olyan amino-alkil-csoportokra vonatkozik, amelyekben a nitrogénatom egy alkilcsoporttal van szubsztituálva. Az „amidincsoport” kifejezés a $-C(=NH)-NH_2$ csoportot jelöli. A „ciano-amidincsoport” kifejezés a $-C(=N-CN)-NH_2$ csoportra vonatkozik. A „heterociklus-alkil-csoport” kifejezés alkilcsoportokkal szubsztituált heterociklusos csoportra vonatkozik. Előnyösebb heterociklus-alkil-csoportok a „rövid szénláncú heterociklus-alkil-csoportok”, amelyek 1–6 szénatomot és egy heterociklusos csoportot tartalmaznak. Az ilyen csoportok például megemlítjük a pirrolidinil-metil-csoportot, a piridil-metil-csoportot és a tienil-metil-csoportot. Az „aralkilcsoport” kifejezés arilcsoporttal szubsztituált alkilcsoportokat jelöl. Előnyös aralkilcsoportok a „rövid szénláncú aralkilcsoportok”, amelyekben az arilcsoportok 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokhoz vannak kapcsolva. Az ilyen csoportok például megemlítjük a benzilcsoportot, a difenil-metil-csoportot, a trifenil-metil-csoportot, a fenil-etil-csoportot és a difenil-etil-csoportot. Az említett aralkilcsoportban az arilcsoport még szubsztituálva lehet halogénatommal, alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, halogén-alkil-csoporttal és halogén-alkoxi-csoporttal. A benzilcsoport és a fenil-metil-csoport kifejezések egymással felcserélhetők. A „cikloalkilcsoport” kifejezés 3–10 szénatomot tartalmazó csoportokra vonatkozik. Előnyös cikloalkilcsoportok a „rövid szénláncú cikloalkilcsoportok”, amelyek 3–7 szénatomot tartalmaznak. Az ilyen csoportok például megemlítjük a ciklopropilcsoportot, a ciklobutilcsoportot, a ciklopentilcsoportot, a ciklohexilcsoportot és a cikloheptilcsoportot. A „cikloalkenilcsoport” kifejezés 3–10 szénatomot tartalmazó telítetlen gyűrűs csoportokra vonatkozik, amilyenek például a ciklobutenilcsoport, a ciklopentenilcsoport, a ciklohexenilcsoport és a cikloheptenilcsoport. Az „alkil-tio-csoport” kifejezés olyan csoportokra vonatkozik, amelyek egy 1–10 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot egy kétértékű kénatomhoz kapcsolódva tartalmaznak. Az „alkil-tio-csoport” kifejezés példajaként megemlítjük a metil-tio-csoportot (CH_3-S-). Az „alkil-szulfonil-csoport” kifejezés olyan csoportokra vonatkozik, amelyek egy kétértékű $-S(=O)-$ csoporttal kapcsolódva 1–10 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot tartalmaznak. Az „amino-alkil-csoport” ki-

fejezés aminocsoportokkal szubsztituált alkilcsoportokra vonatkozik. Előnyös amino-alkil-csoportok a „rövid szénláncú amino-alkil-csoportok”, amelyek 1–6 szénatomot tartalmaznak. Az ilyen csoportok például megemlítjük az amino-metil-csoportot, az amino-etil-csoportot és az amino-butil-csoportot. Az „alkil-amino-alkil-csoport” kifejezés olyan amino-alkil-csoportokra vonatkozik, amelyekben a nitrogénatom legalább egy alkilcsoporttal van szubsztituálva. Előnyösebb alkil-amino-alkil-csoportok a „rövid szénláncú alkil-amino-alkil-csoportok”, amelyekben egy 1–6 szénatomos alkilcsoport egy fentebb leírt rövid szénláncú amino-alkil-csoporttal kapcsolódik. Az „N-alkil-amino-csoport” és az „N,N-dialkil-amino-csoport” kifejezések olyan aminocsoportokra vonatkoznak, amelyek egy, illetve két alkilcsoporttal vannak szubsztituálva. Előnyös alkil-amino-csoportok a „rövid szénláncú alkil-amino-csoportok”, amelyekben egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal kapcsolódik egy nitrogénatomhoz. A megfelelő „alkil-amino-csoportok” monoamino- vagy dialkil-amino-csoportok, így az N-metil-amino-csoport, az N-etil-amino-csoport, az N,N-dimetil-amino-csoport, az N,N-dietil-amino-csoport és hasonlók. Az „aril-amino-csoport” kifejezés az egy vagy két arilcsoporttal szubsztituált aminocsoportokra vonatkozik, amilyen például az N-fenil-amino-csoport. Az „aril-amino-csoportok” továbbá lehetnek szubsztituálva az arilgyűrűn. Az „aralkil-amino-csoport” kifejezés olyan amino-csoportokat jelöl, amelyek egy vagy két aralkilcsoporttal vannak szubsztituálva, amilyen például az N-benzil-amino-csoport. Az „aralkil-amino-csoportok” továbbá lehetnek szubsztituálva az arilgyűrűn. Az „N-alkil-N-aril-amino-csoport” és az „N-aralkil-N-alkil-amino-csoport” kifejezés olyan aminocsoportokra vonatkozik, amelyek egy alkilcsoporttal és egy arilcsoporttal, illetőleg egy aralkilcsoporttal és egy alkilcsoporttal vannak szubsztituálva. Az „N-aril-amino-alkil-csoport” és az „N-aralkil-amino-alkil-csoport” kifejezések olyan aminocsoportokra vonatkoznak, amelyek egy arilcsoporttal, illetőleg egy aralkilcsoporttal vannak szubsztituálva, és amelyekben az aminocsoport egy alkilcsoporttal kapcsolódik. Előnyös aril-amino-alkil-csoportok a „rövid szénláncú aril-amino-alkil-csoportok”, amelyekben az aril-amino-csoport 1–6 szénatomos alkilcsoporttal kapcsolódik. Az ilyen csoportok például megemlítjük az N-fenil-amino-metil-csoportot és az N-fenil-N-metil-amino-metil-csoportot. Az „N-alkil-N-aril-amino-alkil-csoport” és az „N-aralkil-N-alkil-amino-alkil-csoport” kifejezések olyan N-alkil-N-aril-amino-csoportot, illetőleg N-alkil-N-aralkil-amino-csoportot jelölnek, amelyben az aminocsoport alkilcsoporttal kapcsolódik. Az „acilcsoport” kifejezés önmagában vagy egy másik kifejezéshez kapcsolódva, amilyen például az „acil-amino-csoport”, olyan csoportot jelöl, amelyet akkor kapunk, ha egy szerves savból egy hidroxilcsoportot eltávolítottunk. Az „acil-amino-csoport” kifejezés egy acilcsoporttal szubsztituált aminocsoportot jelent. Az „acil-amino-csoport” például megemlítjük az acetil-amino-csoportot vagy acetamidocsoportot [$CH_3C(=O)-NH-$],

amelyben az aminocsoport tovább lehet szubsztituálva alkilcsoporttal, arilcsoporttal vagy aralkilcsoporttal. Az „aril-tio-csoport” kifejezés egy kétértékű kénatomhoz kapcsolódó, 6–10 szénatomot tartalmazó arilcsoportot jelent. Az „aril-tio-csoport” példajaként megemlítjük a fenil-tio-csoportot. Az „aralkil-tio-csoport” kifejezés olyan, fentebb leírt aralkilcsoportokat jelent, amelyek egy kétértékű kénatomhoz vannak kapcsolódva. Az „aralkil-tio-csoport” példajaként megemlítjük a benzil-tio-csoportot. Az „aril-oxi-csoport” kifejezés olyan, fentebb meghatározott arilcsoportokat jelöl, amelyek egy oxigénatomhoz vannak kapcsolódva. Az ilyen csoportok példajaként megemlítjük a fenoxicssoportot. Az „aralkoxicssoport” kifejezés olyan, oxicssoportot tartalmazó aralkilcsoportot jelöl, amely más csoportokhoz egy oxigénatomon keresztül kapcsolódik. Előnyösebb aralkilcsoportok a „rövid szénláncú aralkoxicssoportok”, amelyekben a fenilcsoport egy fentebb leírt, rövid szénláncú alkoxicssoportozhoz kapcsolódik. A „halogén-aralkil-csoport” kifejezés olyan, fentebb meghatározott arilcsoportokra vonatkozik, amelyek halogén-alkilcsoportokhoz kapcsolódnak. A „karboxi-halogén-alkil-csoport” kifejezés olyan, fentebb meghatározott karboxi-alkil-csoportokra vonatkozik, amelyekben halogénatomok kapcsolódnak az alkilcsoportozhoz. Az „alkoxi-karbonil-halogén-alkil-csoport” kifejezés olyan, fentebb meghatározott alkoxi-karbonil-csoportokra vonatkozik, amelyek egy halogén-alkil-csoporton vannak szubsztituálva. Az „amino-karbonil-halogén-alkil-csoport” kifejezés olyan, fentebb meghatározott amino-karbonil-csoportokra vonatkozik, amelyek egy halogén-alkil-csoporton vannak szubsztituálva. Az „alkil-amino-karbonil-halogén-alkil-csoport” kifejezés olyan, fentebb meghatározott alkil-amino-karbonil-csoportokra vonatkozik, amelyek egy halogén-alkil-csoporton vannak szubsztituálva. Az „alkoxi-karbonil-ciano-alkenil-csoport” kifejezés olyan, fentebb meghatározott alkoxi-karbonil-csoportokra vonatkozik, amelyek egy alkenilcsoportozhoz kapcsolódóan egy ciano-csoportot is tartalmaznak. A „karboxi-alkil-amino-karbonil-csoport” kifejezés olyan amino-karbonil-csoportokra vonatkozik, amelyek fentebb meghatározott karboxi-alkil-csoportokkal vannak szubsztituálva. Az „aralkoxi-karbonil-alkil-amino-karbonil-csoport” kifejezés olyan amino-karbonil-csoportokra vonatkozik, amelyek fentebb meghatározott, arilcsoporttal szubsztituált alkoxi-karbonil-csoportokkal vannak szubsztituálva. A „cikloalkil-alkil-csoport” kifejezés olyan, 3–10 szénatomos cikloalkilcsoportokra vonatkozik, amelyek egy fentebb meghatározott alkilcsoportozhoz kapcsolódnak. Előnyös cikloalkil-alkil-csoportok a „rövid szénláncú cikloalkil-alkil-csoportok”, amelyekben a cikloalkilcsoportok fentebb meghatározott rövid szénláncú alkilcsoportokhoz kapcsolódnak. Az ilyen csoportok példajaként megemlítjük a ciklopropil-metil-csoportot, a ciklobutil-metil-csoportot és a ciklohexil-etil-csoportot. Az „aralkenilcsoport” kifejezés 2–10 szénatomos alkenilcsoportokhoz kapcsolódó arilcsoportokat jelent, amilyenek például a fenil-butenil-csoport, a fenil-etenil-csoport és a sztirilcsoport.

A találmány olyan gyógyszerkészítményekre is vonatkozik, amelyek alkalmasak gyulladáások és gyulladáásokkal összefüggő rendellenességek, így például artritisz kezelésére, és amelyek egy (I) általános képletű vegyület gyógyászatiilag hatásos mennyiségét legalább egy gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal, segédanyaggal vagy hígítószerrel együtt tartalmazzák.

A találmány olyan módszerre is vonatkozik, amelynek segítségével egy gyulladást vagy gyulladással összefüggő rendellenességet kezelünk egy erre rászoruló egyénben olyan módon, hogy az illető egyénnek az (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag hatásos mennyiségben adagoljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek családjába beletartoznak a gyógyászatiilag elfogadható sók is. A „gyógyászatiilag elfogadható sók” kifejezés olyan sókra vonatkozik, amelyeket általánosan használunk szabad savakból vagy szabad bázisokból alkálifémsók és addíciós sók kialakítására. A só jellege nem kritikus, feltéve, hogy gyógyászatiilag elfogadható. Megfelelő, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sókat szervesen vagy szervetlen savakkal képezhetünk az (I) általános képletű vegyületekből. Az ilyen szervetlen savak például megemlítjük a sósavat, a brómhidrogén-savat, a jódhidrogén-savat, a salétromsavat, a szénsavat, a kénsavat és a foszforsavat. Megfelelő szerves savak az alifás, a cikloalifás, az aromás, az aralifás, a heterociklusos savak, a szerves karbon-savak és a szerves szulfonsavak, amelyek közül például megemlítjük a hangyasavat, az ecetsavat, a propionsavat, a borostyánkősavat, a glikolsavat, a glükonsavat, a tejsavat, az almasavat, a borkősavat, a citromsavat, az aszkorbinsavat, a glukuronsavat, a maleinsavat, a fumársavat, az acetyl-hangyasavat, az aszparaginsavat, a glutaminsavat, a benzoésavat, az antranilsavat, a mezilsavat, a szalicilsavat, a 4-hidroxi-benzoésavat, a fenil-ecetsavat, a mandulasavat, az embonsavat (pamoésavat), a metánszulfonsavat, az etánszulfonsavat, a benzolszulfonsavat, a pantoténsavat, a 2-hidroxi-etánszulfonsavat, a toluolszulfonsavat, a szulfanilsavat, a ciklohexil-amino-szulfonsavat, a sztearinsavat, az algininsavat, a β -hidroxi-vajsavat, a galaktársavat és a galakturonsavat. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag elfogadható bázikus addíciós sói közül megemlítjük az alumíniummal, kalciummal, lítiummal, magnéziummal, káliummal, nátriummal és cinkkel képzett fémsókat, valamint az N,N'-dibenzil-etilén-diaminnal, klórprokainnal, kolinnal, dietanol-aminnal, etiléndiaminnal, megluminnal (N-metil-glukamin) és prokainnal készített szerves sókat. Mindezek a sók az (I) általános képletű vegyületekből a szokásos módszerekkel állíthatók elő, például olyan módon, hogy a megfelelő savat vagy bázist az (I) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Általános szintetikus eljárások

A találmány szerinti vegyületeket az I–VIII. reakcióvázlatokon bemutatott eljárásokkal lehet szintetizálni. A reakcióvázlatokon az R¹–R⁷ szubsztituensek jelenté-

sei megegyeznek az (I) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban adott meghatározás szerintivel, kivéve, ahol mást adunk meg.

Az I. reakcióvázlat tetraszubsztituált pirazolok előállítását mutatja (1') általános képletű kiindulási vegyületből. Az I. reakcióvázlat első lépésében az (1') általános képletű fenil-metil-ketont egy bázissal és egy R^3X általános képletű alkilezőszerrel kezeljük – ahol X jelentése kilépőcsoport, így tozilcsoport – és így a (2') általános képletű szubsztituált ketont kapjuk. A második lépésben ezt a ketont egy bázissal, így nátrium-metoxiddal és egy acilezőszerrel, így egy észterrel ($R^2CO_2CH_3$) vagy egy észterekvivalenssel (R^2CO -imidazol) kezeljük, és így a (3') általános képletű közbülső diketont kapjuk egy olyan eljárásban, amely hasonlít a Reid és Calvin által kifejlesztett módszerhez [J. Amer. Chem. Soc., 72, 2948–2952 (1950)]. A harmadik lépésben a (3') általános képletű diketont ecetsavban vagy egy alkoholos oldószerben egy szubsztituált hidrazinnal reagáltatjuk, és így a (4') és (5') általános képletű pirazolok elegyét kapjuk. A kívánt (4') általános képletű pirazol elkülönítését kromatográfálással vagy átkristályosítással végezhetjük.

A II. reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom. Az első lépésben az (1') általános képletű ketont egy bázissal, előnyösen nátrium-metoxiddal vagy nátrium-hidriddel és egy észterrel vagy egy észterekvivalenssel kezeljük. Így a (6') általános képletű közbülső diketont kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel. A második lépésben a (6') általános képletű diketont egy vízmentes protikus oldószerben, így abszolút etanolban vagy ecetsavban egy szubsztituált hidrazin hidrokloridsójjával vagy magával a szabad bázissal kezeljük 10–24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt végzett forralással. Így a (7') és (8') általános képletű pirazolok elegyét kapjuk. Dietil-éter és hexán elegyből végzett átkristályosítással vagy kromatográfálással kapjuk a (7') általános képletű pirazolt, rendszerint világossárga vagy sárgásbarna színű szilárd anyag alakjában.

A III. reakcióvázlat az (I) általános képletű 4,5-dihidrobenz[g]indazol-származékok előállítását mutatja be. Az első lépésben etil-trifluor-acetátot egy bázissal, így 25 tömeg%-os nátrium-metoxiddal reagáltatjuk egy protikus oldószerben, így metanolban, és egy (9') általános képletű 1-tetralonszármazékkal. Így a (10') általános képletű közbülső diketont kapjuk. A második lépésben a (10') általános képletű diketont egy vízmentes protikus oldószerben, így abszolút etanolban vagy ecetsavban egy szubsztituált hidrazin szabad bázisával vagy sósavas sójával kezeljük 24 órán át visszafolyató hűtő alatt végzett forralással. Így a (11') és (12') általános képletű pirazolok elegyét kapjuk. Átkristályosítással kapjuk a (11') általános képletű 4,5-dihidrobenz[g]indazolil-benzolszulfonamidot.

A IV. reakcióvázlat a (13') általános képletű pirazolszármazékok előállítását mutatja be – ahol R^3 jelentése klóratom – a (7') általános képletű pirazolszármazékokból – ahol R^3 jelentése hidrogénatom. A klórozást

úgy végezzük, hogy a (7') általános képletű vegyületet tartalmazó oldaton szobahőmérsékleten klórgáz-áramot vezetünk át.

Az V. reakcióvázlat a kereskedelmileg nem kapható (18') általános képletű szubsztituált ketonok előállítását mutatja be. A ketonokat a kiindulási anyagként használt (14') általános képletű szubsztituált benzolszármazékok szokásos Friedel–Crafts-acilezésével állíthatjuk elő (15') általános képletű savkloridokkal vagy savanhidridekkel. Egy másik eljárás szerint a ketonokat (16') általános képletű fenil-karbonitril-származékokból állíthatjuk elő szokásos fémorganikus technikával, ahol M fémotomot, így lítiumot, magnéziumot és hasonlót jelent. Egy másik organometallikus út a (17') általános képletű aldehidekből indul ki, ahol M fémet, így lítiumot, magnéziumot és hasonlót jelent. Ezt követően megfelelő oxidálószerrel, így CrO_3 -dal végzett oxidálással kaphatjuk meg a kívánt ketonokat.

A VI. reakcióvázlat a (21') általános képletű pirazolok egy másik, regioszelektív előállítási módját mutatja be. A kereskedelmileg kapható, (19') általános képletű enonokat epoxidálhatjuk, ami által a (20') általános képletű epoxi-ketonokat kapjuk, amelyeket 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloriddal kezelünk a (21') általános képletű pirazolszármazékok előállítására céljából.

A VII. reakcióvázlat a (23') általános képletű pirazolszármazékok (ahol R^4 jelentése 3-amino-4-szubsztituált fenilcsoport) előállítását mutatja a (22') általános képletű kiindulási vegyületekből. Megfelelő 5-(4-szubsztituált aril)-pirazol-származékokat az R-csoport mellett nitrálhatunk szokásos nitrálási körülmények között, majd a nitrocsoportot aminocsoporttá redukáljuk előnyösen hidrazinnal és csontszénés palládiummal. Az aminovegyületeket további átalakításnak vethetjük alá az aminocsoport alkilezésével.

A VIII. reakcióvázlat a (26') általános képletű pirazolszármazékok előállítását mutatja (24') általános képletű észterekből. A (24') általános képletű észtert alkohollá redukáljuk, előnyösen lítium-alumínium-hidriddel (LAH), amit oxidálás követ, előnyösen mangán-dioxiddal. Az így kapott, (25') általános képletű aldehidet különböző nukleofilekkel (így hidroxamátokkal és 1,3-dikarbonilvegyületekkel) kondenzálhatjuk a kívánt (26') általános képletű oximokká vagy olefinekké.

Az alábbi példák az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítási módszereinek részletes leírását tartalmazzák. Ezek a részletes leírások a fentebbi általános szintetikus eljárások körébe esnek, azokat példázák, és a találmány részét képezik. A részletes leírásokat azonban csupán szemléltetés céljából közöljük, és azok nem korlátozzák a találmány oltalmi körét. A példákban az összes rész tömegrészt, és a hőmérséklet-értékeket Celsius-fokokban adjuk meg, ha másképp nem jelöljük. A HRMS rövidítés nagy felbontású tömegspektrometriára utal. Az alábbi táblázatokban az „ND” jelölés arra utal, hogy az így jelölt értéket nem határoztuk meg. A %-os értékek tömeg%-ban értendők, ha másképpen nem jelöljük.

1. példa

4-[5-(4-Klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(1) képletű vegyület]

1. lépés: 4,4,4-trifluor-1-[4-(klór)-fenil]-bután-1,3-dion előállítása

23,52 g (166 mmol) etil-trifluor-acetátot beadagoltunk egy 500 ml-es háromnyakú gömblombikba, majd feloldottuk 75 ml metil-terc-butil-éterben. A kevert oldathoz 40 ml (177 mmol) 25%-os nátrium-metoxidot adtunk egy adagolótlöcséren keresztül 2 perc alatt. Ezután 23,21 g (150 mmol) 4'-klór-acetofenont feloldottunk 20 ml metil-terc-butil-éterben, és az oldatot 5 perc alatt cseppenként hozzáadtuk a reakcióelegyhez. Éjjelen át (15,75 óra) végzett keverés után 70 ml 3 N sósavat adtunk hozzá. A szerves réteget elkülönítettük, 75 ml konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így 35,09 g sárgás narancssárga szilárd anyagot kaptunk, amelyet izooktánból átkristályosítottunk. Így 31,96 g (85%) diont kaptunk 66–67 °C olvadásponttal.

2. lépés: 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

982 mg (4,4 mmol, 1,1 ekvivalens) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk az első lépésben kapott 1,00 g (4,0 mmol) 4,4,4-trifluor-1-[4-(klór)-fenil]-bután-1,3-dion 50 ml etanollal készített, kevert oldathoz. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraltuk és kevertük 20 órán át. [Nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával meghatározott területszázalék azt mutatta, hogy a 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid és a regioizomer (4-[3-(4-klór-fenil)-5-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid aránya 96:3]. Szobahőmérsékletre való lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban betöményítettük. A maradékot etil-acetátban felvettük, vízzel és konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, leszűrtük, majd vákuumban betöményítettük. Így világossárga, szilárd anyagot kaptunk, amelyet etil-acetátból és izooktánból átkristályosítottunk. Így 1,28 g (80%) pirazolszármazékot kaptunk 143–145 °C olvadásponttal. Nagy teljesítményű folyadékkromatográfia azt mutatta, hogy a megtisztított anyag 99,5:0,5 arányban tartalmazta a 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid és a vegyület regioizomerjének az elegyét.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD 10/1) δ 5,2 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 7,16 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,44 (d, 8,66, 2H); 7,91 (d, J=8,66, 2H);

¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD 10/1) δ 106,42 (d, J=0,03 Hz), 121,0 (q, J=276 Hz), 125,5, 126,9, 127,3, 129,2, 130,1, 135,7, 141,5, 143,0, 143,9 (q, J=37 Hz), 144,0;

¹⁹F-NMR (CDCl₃/CD₃OD 10/1) δ -62,9.

EI GC-MS M+=401.

2. példa

4-[5-(4-Metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(2) képletű vegyület]

1. lépés: 1-(4-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-bután-1,3-dion előállítása

5,26 g (39,2 mmol) 4'-metil-acetofenont feloldottunk argonatmoszféra alatt 25 ml metanolban, majd hozzáadtuk 12 ml (52,5 mmol) nátrium-metoxid 25%-os metanolos oldatát. A reakcióelegyet 5 percen át kevertük, majd 5,5 ml (46,2 mmol) etil-trifluor-acetátot adtunk hozzá. 24 órán át visszafolyató hűtő alatt végzett forralás után az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és betöményítettük. 100 ml 10%-os sósavat adtunk hozzá, majd az elegyet 4×75 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és betöményítettük. Így 8,47 g (94%) barna olajat kaptunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használtunk fel.

2. lépés: 4-[5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

Az első lépésben kapott 4,14 g (18,0 mmol) dion 75 ml abszolút etanollal készített oldathoz 4,26 g (19,0 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk. A reakcióelegyet 24 órán át argonatmoszférában forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Szobahőmérsékletre való lehűtés és szűrés után a reakcióelegyet betöményítettük. Így 6,13 g narancssárga, szilárd anyagot kaptunk, amelyet metilén-klorid és hexán elegyéből átkristályosítottunk. Így 3,11 g (8,2 mmol, 46%) terméket kaptunk halványsárga, szilárd anyagként, 157–159 °C olvadásponttal.

Elemzési eredmény C₁₇H₁₄N₃O₂SF₃-ra:

számított: C %=53,54; H %=3,70; N %=11,02;

talált: C %=53,17; H %=3,81; N %=10,90.

3. példa

4-[5-(3,5-Diklór-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(3) képletű vegyület]

1. lépés: 3,5-diklór-4-metoxi-acetofenon előállítása

7,44 g (55,8 mmol) alumínium-klorid 25 ml diklórmetánnal készített, 0 °C-ra lehűtött oldathoz argonatmoszférában cseppenként 2,5 ml ecetsavhidridet adtunk. 0,5 órán át végzett keverés után cseppenként 4,18 g (23,6 mmol) 2,6-diklór-anizolt adtunk az elegyhez, amelyet 0 °C hőmérsékleten 1 órán át kevertünk, majd szobahőmérsékletre felmelegítettük, és 12 órán át kevertük. Ezután az elegyet 6 ml tömény sósavat tartalmazó 80 ml jeges vízhez öntöttük. A vizes fázist 3×75 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves mosófolyadékokat magnézium-szulfát felett szárítottuk, leszűrtük és sztrippeltük. Így a nyerstelemeket sárga olajként kaptuk. NMR-elemzések azt mutatták, hogy az acilezés csak a metoxiszubsztituens helyzetéhez viszonyítva para-helyzetben történt. A nyersolajat további tisztítás nélkül használtuk fel.

2. és 3. lépés: 4-[5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 2. példa 1. és 2. lépésében ismertetett módon állítottuk elő, és prep-lemezen tisztítottuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így sárga, szilárd anyagot kaptunk.

Elemzési eredmény C₁₇H₁₂N₃O₃SF₃Cl₂·H₂O-ra:

számított: C %=42,16; H %=2,91; N %=8,68;
talált: C %=42,03; H %=2,54; N %=8,45.

4. példa

4-[5-(3-Etil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(4) képletű vegyület]

1. lépés: 3-etil-4-metoxi-acetofenon előállítás

4,9 g (36,8 mmol) alumínium-kloridot adtunk 2,5 g (18,4 mmol) 2-etil-anizol 50 ml metilén-kloriddal készített oldatához. Ezután 1,3 ml (18,4 mmol) acetyl-kloridot adtunk cseppenként a reakcióelegyhez, amelyet 0,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltunk keverés közben. Szobahőmérsékletre való lehűtés után a reakcióelegyet tört jégre öntöttük, majd metilén-kloriddal és vízzel extraháltuk. A szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítottuk, leszűrtük és betöményítettük. A nyersterméket 4000 mikronos chromatotron-lemezen kromatografáltuk, eluálószerként 10% etil-acetátot és 90% hexánt tartalmazó elegyet használva. Így 2,3 g kívánt anyagot kaptunk.

2. és 3. lépés: 4-[5-(3-etil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 2. példa 1. és 2. lépésében leírt eljárást használva állítottuk elő.

Elemzési eredmény $C_{19}H_{18}N_3O_3SF_3$ -ra:

számított: C %=53,64; H %=4,26; N %=9,88;
talált: C %=53,69; H %=4,36; N %=9,88.

5. példa

4-[5-(3-Metil-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(5) képletű vegyület]

1. lépés: 2-metil-tio-anizol előállítás

0,5 ml (8,1 mmol) metil-jodidot és 1,1 g (8,1 mmol) kálium-karbonátot adtunk 1,0 g (8,1 mmol) o-tio-krezol 10 ml dimetil-formammiddal készített oldatához. A reakcióelegyet 4 órán át kevertük 50 °C hőmérsékleten, majd hexán és víz elegyébe öntöttük. A szerves réteget elkülönítettük, magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. Így 1,1 g kívánt anyagot kaptunk.

2., 3. és 4. lépés: 4-[5-(3-metil-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 4. példa 1., 2. és 3. lépésében leírt eljárással állítottuk elő.

Elemzési eredmény $C_{18}H_{16}N_3O_2S_2F_3$ -ra:

számított: C %=50,58; H %=3,77; N %=9,83;
talált: C %=50,84; H %=3,62; N %=9,62.

6. példa

4-[5-(3-(3-Propenil)-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(6) képletű vegyület]

1. lépés: 3-allil-4-metoxi-acetofenon előállítás

3,2 g (56,8 mmol) kálium-hidroxidot adtunk 10 g (56,8 mmol) 3-allil-4-hidroxi-acetofenon 125 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához. Feleslegben dimetil-szulfátot adtunk a reakcióelegyhez, amelyet ezután

16 órán át kevertünk 50 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtöttük, betöményítettük és etil-acetát és víz elegyéhez öntöttük. A szerves réteget elkülönítettük és híg nátrium-hidroxid-oldattal mostuk, hogy megszáradítsuk a reagálatlan kiindulási anyagtól. Az etil-acetátos réteget megszártítottuk és betöményítettük. Így 9,2 g 3-allil-4-metoxi-acetofenont kaptunk.

2. és 3. lépés: 4-[5-(3-(3-propenil)-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 2. példa 1. és 2. lépésében leírt eljárással állítottuk elő.

Elemzési eredmény $C_{20}H_{18}N_3F_3O_3S$ -ra:

számított: C %=54,92; H %=4,15; N %=9,61;
talált: C %=54,70; H %=4,12; N %=9,43.

7. példa

4-[5-(3-Propil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(7) képletű vegyület]

1. lépés: 3-n-propil-4-metoxi-acetofenon előállítás

A 6. példa 1. lépésében kapott 3 g (17,0 mmol) termék 50 ml etanollal készített oldatához katalitikus mennyiségű 4%-os csontszenes palládiumot adtunk. A reakcióelegyet Parr-rázógépen kevertük szobahőmérsékleten 0,5 órán keresztül 35×10^3 Pa nyomású hidrogénatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet leszűrtük és betöményítettük. Így 4 g tiszta 3-propil-4-metoxi-acetofenont kaptunk.

2. és 3. lépés: 4-[5-(3-n-propil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 2. példa 1. és 2. lépésében leírt eljárással állítottuk elő.

Elemzési eredmény $C_{20}H_{20}N_3F_3O_3S$ -ra:

számított: C %=54,66; H %=4,59; N %=9,56;
talált: C %=54,84; H %=4,65; N %=9,52.

8. példa

4-[5-(3-Ciklopropil-metil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(8) képletű vegyület]

1. lépés: 3-ciklopropil-metil-4-metoxi-acetofenon előállítás

A 6. példa 1. lépésében kapott 3 g (17,0 mmol) vegyület és katalitikus mennyiségű $Pd(OAc)_2$ 20 ml di-etil-éterrel készített oldatához éteres diazometánt adtunk mindaddig, amíg a kiindulási vegyület el nem fogyott. Ezután a reakcióelegyet leszűrtük, betöményítettük, és 4000 mikronos chromatotron-lemezen kromatografáltuk, eluálószerként 20% etil-acetátot és 80% hexán elegyét használva. Így 2,5 g kívánt ketont kaptunk.

2. és 3. lépés: 4-[5-(3-ciklopropil-metil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 2. példa 1. és 2. lépésében leírt eljárást használva állítottuk elő.

Elemzési eredmény $C_{21}H_{20}N_3F_3SO_3$ -ra:

számított: C %=55,87; H %=4,47; N %=9,31;
talált: C %=55,85; H %=4,27; N %=9,30.

9. példa

4-[4-Metil-3-nitro-fenil]-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(9) képletű vegyület]

A 2. példa szerinti módon előállított 500 mg (1,31 mmol) termék 5 ml kénsavval készített oldatához 0,6 ml (1,31 mmol) salétromsavat adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 0,5 órán át kevertük. Az elegyet jégre öntöttük, a szilárd csapadékot leszűrjük és 4000 mikronos lemezen kromatografáltuk, eluálószerként 20% etil-acetát és 80% hexán elegyét használva. Így 410 mg kívánt anyagot kaptunk.

Elemzési eredmény $C_{17}H_{13}N_4O_4SF_3$ -ra:

számított: C %=47,89; H %=3,07; N %=13,14;

talált: C %=47,86; H %=2,81; N %=13,15.

10. példa

4-[5-(3-Amino-4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(10) képletű vegyület]

10% palládiumot tartalmazó csontszén palládium katalitikus mennyiségét adtuk 0,022 ml (0,7 mmol) hidrazin-hidrát 10 ml etanollal készített oldatához. A reakcióelegyet 15 percen át forraltuk visszafolyató hűtő alatt, majd hozzáadtuk a 9. példa szerinti módon előállított vegyület 100 mg-ját (0,23 mmol). Az így kapott reakcióelegyet további 2 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtöttük, celitrétegen át leszűrjük és betöményítettük. Így 100 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

Elemzési eredmény $C_{17}H_{15}N_4O_2SF_3 \cdot 0,5 CO_2$ -ra:

számított: C %=50,24; H %=3,61; N %=13,39;

talált: C %=50,49; H %=3,44; N %=13,37.

11. példa

4-[5-(4-Hidroxi-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(11) képletű vegyület]

1. lépés: 4-[5-(4-bróm-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítás

A 2. példa termékéből 1,13 g (3,0 mmol) és 0,64 g (3,6 mmol) N-bróm-szukcinimidet feloldottunk 40 ml benzolban, majd 3 órán át besugároztuk ultraibolyalámpával. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöt-

tük, majd 50 ml vízbe öntöttük. A szerves fázist elkülönítettük, konyhasóoldattal mostuk és magnézium-szulfát fölött szárítottuk. A nyers pirazolszármazékot borostyánszínű olajként kaptuk. Az olajat radiális sávkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 30% etil-acetát és 70% hexán elegyét használva. Így sárga olajként kaptuk a 4-bróm-metil-származékot, amely állás közben kikristályosodott.

2. lépés: 4-[5-(4-hidroxi-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

Az 1. lépésben kapott bróm-metil-vegyületet 30 ml acetone és 4 ml víz elegyében feloldottuk, majd 120 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet betöményítettük, és a maradékot 50 ml etil-acetátban oldottuk, majd magnézium-szulfát fölött szárítottuk. A nyerstermék borostyánszínű olajként kaptuk. Az olajat radiális sávkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 30% etil-acetát és 70% hexán elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet sárga, szilárd anyagként kaptuk.

Elemzési eredmény $C_{17}H_{14}N_3O_3SF_3$ -ra:

számított: C %=51,38; H %=3,55; N %=10,57;

talált: C %=51,28; H %=3,59; N %=10,31.

12. példa

4-[1-(4-Amino-szulfonil)-fenil]-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-5-il]-benzoesav [(12) képletű vegyület]

A 11. példa termékét 2 ml acetoneban oldottuk, majd 1,33 N Jones-reagenst adtunk hozzá mindaddig, amíg a narancssárga szín megmaradt. A reakcióelegyet 20 ml etil-acetát és 20 ml víz elegyéhez öntöttük, majd a szerves réteget elkülönítettük, telített nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk. A nyerstermék szilikagélen és celitrétegen át szűrtük.

Így a cím szerinti vegyületet sárga, szilárd anyagként kaptuk.

HRMS m/z 411,0507 (a $C_{17}H_{12}N_3O_4SF_3$ -ra számítva: 411,0500).

Az I. táblázatban felsorolt vegyületeket az 1–12. példákban ismertetett vegyületekhez hasonló módon állítottuk elő, a megfelelő acetofenon alkalmazásával.

I. táblázat

(Ia) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	A	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények				
			Szám.:	C	H	N	Br
13.	4-Br	137–139	Szám.:	C 43,07	H 2,48	N 9,42	Br 17,91
			Tal.:	C 43,01	H 2,32	N 9,39	Br 17,62
14.	3-Cl	154–155	Szám.:	C 47,83	H 2,76	N 10,46	Cl 8,82
			Tal.:	C 47,61	H 2,85	N 10,31	Cl 8,43
15.	2-Cl	159–160	Szám.:	C 47,83	H 2,76	N 10,46	
			Tal.:	C 47,47	H 2,65	N 10,31	
16.	4-CF ₃	144–145	Szám.:	C 46,90	H 2,55	N 9,65	
			Tal.:	C 46,98	H 2,57	N 9,61	

I. táblázat (folytatás)

A példa sorszáma	A	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények				
			Szám.:	C	H	N	
17.	4-F	168-169	Szám.:	C 49,87	H 2,88	N 10,90	
			Tal.:	C 49,83	H 2,89	N 10,86	
18.	H	164-165	Szám.:	C 52,31	H 3,29	N 11,43	
			Tal.:	C 52,14	H 3,07	N 11,34	
19.	4-OCH ₃	153-154	Szám.:	C 51,38	H 3,55	N 10,57	
			Tal.:	C 51,00	H 3,48	N 10,24	
20.	4-OCF ₃	101-103	Szám.:	C 45,24	H 2,46	N 9,31	
			Tal.:	C 45,22	H 2,37	N 9,29	
21.	2-CH ₃	126-128	Szám.:	C 53,54	H 3,70	N 11,02	
			Tal.:	C 53,52	H 3,55	N 11,06	
22.	2,4-di-F	127-130	M+H 404				
23.	2,6-di-F	178-180	M+H 404				
24.	4-CN	196-197,5					
25.	3,4-di-Cl	145-147	Szám.:	C 44,05	H 2,31	N 9,63	Cl 16,25
			Tal.:	C 44,00	H 2,20	N 9,63	Cl 16,46
26.	2,4-di-Cl	153-155	Szám.:	C 43,87	H 2,35	N 9,59	
			Tal.:	C 43,78	H 2,13	N 9,56	
27.	4-NO ₂	169-172 (bomlás)	Szám.:	C 46,61	H 2,69	N 13,59	S 7,78
			Tal.:	C 46,52	H 2,67	N 13,51	S 7,84
28.	2-F	165-166	Szám.:	C 49,87	H 2,88	N 10,90	
			Tal.:	C 49,49	H 2,62	N 10,79	
29.	4-NH ₂	124-127 (bomlás)	HRMS: 382,0671				
30.	4-F, 2-CH ₃	170-171	Szám.:	C 51,13	H 3,28	N 10,52	
			Tal.:	C 50,83	H 2,98	N 10,55	
31.	3-CH ₃	135-137	Szám.:	C 53,54	H 3,70	N 11,02	
			Tal.:	C 53,15	H 3,58	N 10,96	
32.	4-OCH ₂ CH ₃	141-142	Szám.:	C 51,43	H 4,08	N 9,99	
			Tal.:	C 51,49	H 3,80	N 10,08	
33.	4-OCH ₃ , 3,5-di-CH ₃	143-144	Szám.:	C 53,64	H 4,26	N 9,87	
			Tal.:	C 53,49	H 4,39	N 9,64	
34.	3-F	143-144	Szám.:	C 49,87	H 2,88	N 10,90	
			Tal.:	C 49,80	H 2,80	N 10,84	
35.	4-OCH ₃ , 3-F	155-156	Szám.:	C 49,16	H 3,15	N 10,11	
			Tal.:	C 48,77	H 2,93	N 9,96	
36.	4-SCH ₃	165-166	Szám.:	C 49,39	H 3,41	N 10,16	
			Tal.:	C 49,48	H 3,46	N 10,26	
37.	4-Cl, 3-CH ₃	ND	Szám.:	C 49,10	H 3,15	N 10,11	
			Tal.:	C 49,00	H 3,00	N 10,10	
38.	4-CH ₂ CH ₃	ND	Szám.:	C 54,68	H 4,08	N 10,63	
			Tal.:	C 54,54	H 3,73	N 10,67	
39.	2,4-di-CH ₃	ND	Szám.:	C 54,68	H 4,08	N 10,63	
			Tal.:	C 54,31	H 4,32	N 10,39	
40.	2-OCH ₃	167-168	Szám.:	C 51,38	H 3,55	N 10,57	
			Tal.:	C 51,29	H 3,34	N 10,52	

I. táblázat (folytatás)

A példa sorszám	A	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények			
41.	4-OCH ₃ , 3-CH ₃	146-147				
42.	4-SCH ₃ , 3-Br	141-144	HRMS: 490,9595			
43.	4-CH ₃ , 3-Cl	186-190	Szám.:	C 49,10	H 3,15	N 10,11
			Tal.:	C 49,21	H 3,17	N 10,10
44.	3,4-di-OCH ₃	192-193	Szám.:	C 50,58	H 3,77	N 9,83
			Tal.:	C 50,58	H 3,83	N 9,72
45.	4-OCH ₃ , 3-Cl	166-168	Szám.:	C 47,29	H 3,03	N 9,73
			Tal.:	C 47,21	H 2,91	N 9,55
46.	4-OCH ₃ , 3-Cl, 5-CH ₃	ND	Szám.:	C 48,49	H 3,39	N 9,42
			Tal.:	C 48,27	H 3,42	N 9,22
47.	2-OCH ₃ , 4-F	163-164	Szám.:	C 49,16	H 3,15	N 10,12
			Tal.:	C 49,32	H 3,27	N 10,18
48.	2,4-di-OCH ₃	ND	Szám.:	C 50,58	H 3,77	N 9,83
			Tal.:	C 50,40	H 3,78	N 9,83
49.	4-F, 3-Cl	ND	Szám.:	C 45,78	H 2,40	N 10,01
			Tal.:	C 45,75	H 2,34	N 10,15
50.	4-OCH ₃ , 3,5-di-F	ND	Szám.:	C 47,12	H 2,79	N 9,70
			Tal.:	C 46,72	H 2,75	N 9,54
51.	4-SCH ₃ , 3-F	ND	Szám.:	C 47,33	H 3,04	N 9,74
			Tal.:	C 47,25	H 3,39	N 9,45
52.	4-SCH ₃ , 3-Cl	ND	Szám.:	C 45,59	H 2,93	N 9,38
			Tal.:	C 45,56	H 2,76	N 9,52
53.	4-N(CH ₃) ₂	ND	HRMS: 410,1016			
54.	4-N(CH ₂ CH ₃) ₂	ND	HRMS: 438,1353			

55. példa

4-[5-(4-Hidroxi-3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(13) képletű vegyület]

A 41. példa 240 mg (0,58 mmol) termékének 3 ml dimetil-formammiddal készített oldatához 205 mg (2,9 mmol) nátrium-metil-szulfidot (NaSMe) adtunk, és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezután az elegyet lehűtöttük, 0,1 N sósavoldatba öntöttük és etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. Flash-kromatográfiával 31 mg cím szerinti vegyületet kaptunk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva.

Elemzési eredmény C₁₇H₁₄N₃O₃SF₃·0,25 H₂O-ra:
számított: C %=50,80; H %=3,64; N %=10,45;
talált: C %=50,71; H %=3,47; N %=10,39.

56. példa

4-[5-(4-(N-Metil-amino)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(14) képletű vegyület]

Az 53. példa 431 mg (1,0 mmol) termékének 10 ml metanollal készített oldatához 36 mg (0,17 mmol) ruténium(III)-klorid-hidrátot, majd 2 óra alatt 1,5 ml

(14,7 mmol) 30%-os hidrogén-peroxidot adtunk. A reakciót 25 ml metanosos 1 M kálium-hidroxid-oldattal leállítottuk, majd a reakcióelegyet betöményítettük. Így 40 1,24 g barna, szilárd anyagot kaptunk, amelyet prelemezzen tisztítottunk, eluálószerként metanol, metilén-klorid és ammónium-klorid 2:97:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 52 mg (0,14 mmol, 12%) cím szerinti terméket kaptunk sárga, szilárd anyag alakjában.

57. példa

N-[4-[1-[4-(Amino-szulfonil)-fenil]-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-5-il]-fenil]-N-metil-acetamid [(15) képletű vegyület]

45 Az 56. példa 19 mg (0,051 mmol) termékét 0,03 ml (0,32 mmol) ecetsavanhidriddel és 0,03 ml (0,22 mmol) trietil-aminnal kezeltük 3 ml metilén-kloridban szobahőmérsékleten, 12 órán át. Ezután a reakcióelegyet betöményítettük, és a maradékot 10 ml etil-acetátban feloldottuk. Kétszer 10 ml konyhasóoldattal végzett mosás után az oldatot magnézium-szulfát felett szárítottuk, le-szűrtük és betöményítettük. Így 18,4 mg (74%) cím szerinti terméket kaptunk sárga, szilárd anyag alakjában.

55 HRMS m/e 438,0976 (C₁₉H₁₇N₄O₃SF₃-ra számítva: 438,0974).

58. példa

4-[5-(4-Klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(16) képletű vegyület]

1. lépés: 4,4-difluor-1-[4-(klór)-fenil]-bután-1,3-dion előállítás

24,82 g (200 mmol) etil-difluor-acetátot egy 500 ml-es, háromnyakú gömblombikba helyeztünk, majd feloldottuk 200 ml dietil-éterben. A kevert oldathoz 48 ml (210 mmol) metanolos 25%-os nátrium-metoxid-oldatot adtunk 2 perc alatt adagolótölcséren keresztül. Ezután 25,94 g (200 mmol) 4'-klór-acetofenont feloldottunk 50 ml dietil-éterben, és a kapott oldatot 5 perc alatt cseppenként hozzáadtuk a reakcióelegyhez. Éjjelen át 18 órán keresztül végzett keverés után 250 ml 1 N sósavoldatot és 250 ml dietil-étert adtunk hozzá. A szerves réteget elkülönítettük, 250 ml konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Így 46,3 g sárga, szilárd anyagot kaptunk, amelyet metilén-kloridból és izooktánból átkristályosítottunk. Így 31,96 g (69%) diont kaptunk 65–66,5 °C olvadásponttal.

2. lépés: 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

1,45 g (6,5 mmol, 1,3 ekvivalens) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot és az 1. lépésből származó 1,16 g (5 mmol) 4,4-difluor-1-[4-(klór)-fenil]-bután-1,3-diont feloldottunk 10 ml etanolban, majd a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 20 órán át forraltuk és kevertük. Szobahőmérsékletre való lehűtés után az elegyet vákuumban betöményítettük. A maradékot 100 ml etil-acetátban felvettük, 100 ml vízzel és 100 ml konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Így 1,97 g világosbarna, szilárd anyagot kaptunk, amelyet vízből és etanolból átkristályosítottunk. Így 1,6 g (83%) 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot kaptunk 185–186 °C olvadásponttal.

59. példa

4-[5-(3-Fluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(17) képletű vegyület]

1. lépés: 3'-fluor-4'-metoxi-acetofenon előállítása

80,0 g (0,6 mol) alumínium-kloridot és 750 ml kloroformot helyeztünk egy 2 literes, háromnyakú gömblombikba, amely fel volt szerelve egy mechanikai keverővel. A lombikot jégfürdővel hűtöttük. A kevert oldathoz 51,0 g (0,65 mol) acetyl-kloridot adtunk cseppenként, miközben a hőmérsékletet 5 °C és 10 °C között tartottuk. Az elegyet 10 percen át 5 °C hőmérsékleten kevertük, majd cseppenként hozzáadtunk 5–10 °C hőmérsékleten 62,6 g (0,5 mol) 2-fluor-anizolt. Az elegyet 1 órán át kevertük 0–10 °C hőmérsékleten, majd 1 liter jégre öntöttük. Az így képződött rétegeket elkülönítettük, és a vizes réteget 2×250 ml diklór-metánnal extraháltuk. Az egyesített szerves rétegeket 2×150 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban 300 ml térfogatra betöményítettük. Hexánelegyet adtunk hozzá, aminek hatására fehér, szilárd anyag képződött, amelyet szűréssel el-

különítettünk és levegőn szárítottunk. Ezt az anyagot diklór-metán és hexánok elegyből átkristályosítottuk. Így 77,2 g (92%) anyagot kaptunk, amely alkalmas volt a következő lépésben való felhasználásra; olvadáspont: 92–94 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7,8 (m, 2H); 7,3 (t, 1H); 3,9 (s, 3H); 2,5 (s, 3H).

2. lépés: 4,4-difluor-1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-bután-1,3-dion előállítása

4,06 g (32,7 mmol) etil-difluor-acetátot helyeztünk egy 250 ml-es Erlenmeyer-lombikba, és feloldottuk 50 ml metil-terc-butil-éterben. A kevert oldathoz 7,07 g (32,7 mmol) 25%-os nátrium-metoxidot adtunk, majd az első lépésben kapott 5,0 g (29,7 mmol) 3'-fluor-4'-metoxi-acetofenont adtunk hozzá. 16 órán át végzett keverés után 50 ml 1 N sósavoldatot adtunk az elegyhez. A szerves réteget elkülönítettük, 2×50 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és hexánelegyet adtunk hozzá, aminek hatására 7,0 g (96%) sárgásbarna szilárd csapadék vált ki 70–72 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,0 (m, 3H); 7,3 (t, 1H); 6,9 (s, 1H); 6,5 (t, 1H); 3,9 (s, 3H).

3. lépés: 4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A 2. lépésből származó 7,0 g (28,4 mmol) 4,4-difluor-1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-bután-1,3-diont feloldottunk 150 ml etanolban. A kevert oldathoz 7,4 g (33 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk, és a keverést éjjelen át 16 órán keresztül folytattuk visszafolyató hűtő alatt. Ezután az elegyet lehűtöttük és vizet adtunk hozzá, amíg lassan kristályok nem kezdtek kiválni. A terméket szűréssel elkülönítettük és levegőn szárítottuk. Így 9,8 g (87%) világos barnássárga, szilárd anyagot kaptunk 159–161 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7,85 (d, 2H); 7,5 (m, 6H); 7,3–6,9 (m, 5H); 3,8 (s, 3H).

Elemzési eredmény C₁₇H₁₄N₃SO₃F₃-ra:

40 számított: C %=51,38; H %=3,55; N %=10,57;
talált: C %=51,46; H %=3,52; N %=10,63.

60. példa

4-[3-Difluor-metil-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(18) képletű vegyület]

1. lépés: 4,4,4-trifluor-metil-1-(4-metoxi-fenil)-bután-1,3-dion előállítása

11,43 g (76,11 mmol) 4-metoxi-acetofenon és 8,4 ml (10,4 g, 83,72 mmol) etil-difluor-acetát 300 ml dietil-éterrel készített oldatához keverés közben egy 500 ml-es gömblombikban 18,2 ml 25%-os metanolos nátrium-metoxid-oldatot (79,91 mmol) adtunk. Az oldat 30 percen belül sötét levendulaszínűvé változott, és ezt követően 1,5 órán belül szürke szuszpenzióvá alakult. A reakcióelegyet 60 órán át kevertük, majd 300 ml dietil-étert adtunk hozzá, és 1 N sósavoldattal pH=2-re megsavanyítottuk. Ezután az elegyet választótölcsérbe vittük, kevertük és elválasztottuk. Az éteres fázist vízzel mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Hexánt adtunk hozzá, aminek hatására 5,25 g

4,4,4-trifluor-metil-1-(4-metoxi-fenil)-bután-1,3-dion vált ki narancssárga, szilárd csapadék alakjában. További 3,43 g terméket kaptunk a betöményített anyalúgnak hexánból végzett átkristályosításával.

¹H-NMR (CDCl₃) 400 MHz 15,58 (széles s, 1H), 7,94 (d, J=8,87 Hz, 2H); 6,98 (d, J=8,87 Hz, 2H); 6,49 (s, 1H); 6,00 (t, J=54,55 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H).

2. lépés: 4-[5-(4-metoxi-fenil)-3-difluor-metil-1-H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítás

Az 1. lépésből származó 2,006 g (8,79 mmol) 4,4,4-trifluor-metil-1-(4-metoxi-fenil)-bután-1,3-dion és 2,065 g (9,23 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidroklorid-só elegyét feloldottuk 25 ml etanolban, majd 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtöttük, betöményítettük és metanolból átkristályosítottuk. Így 1,49 g (45%) 4-[5-(4-metoxi-fenil)-3-difluor-metil-1-H-

pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot kaptunk vattaszerű, világosbarna kristályok alakjában, 133–135 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) 300 MHz 7,90 (d, J=8,863 Hz, 2H); 7,45 (d, J=8,863 Hz, 2H); 7,14 (d, J=8,863 Hz, 2H); 6,88 (d, J=8,863 Hz, 2H); 6,77 (t, J=56,47 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,96 (széles s, 2 H); 3,83 (s, 3H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) 300 MHz –112,70 (d, J=57,9 Hz).

Nagy felbontású tömegspektrum C₁₇H₁₅F₂N₃O₃S-re:

számított: 379,0802;

talált: 379,0839.

Elemzési eredmény C₁₇H₁₅F₂N₃O₃S-re:

számított: C %=53,82; H %=3,99; N %=11,08;

talált: C %=53,75; H %=3,99; N %=11,04.

A II. táblázatban ismertetett vegyületeket az 58–60. példákban ismertetett eljárásokhoz hasonló módon állítottuk elő, a megfelelő acetofenon használatával.

II. táblázat
(Ib) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	A	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények					
61.	4-CF ₃	202–205	M+H 418					
62.	4-SCH ₃	157–158						
63.	4-(1-morfolin)	167–171	M+ 434					
64.	4-CH ₃	158–159	Szám.:	C 56,19	H 4,16	N 11,56		
			Tal.	C 56,25	H 4,17	N 11,61		
65.	3,4-di-CH ₃	168–171	Szám.:	C 57,28	H 4,54	N 11,13		
			Tal.	C 57,34	H 4,59	N 11,16		
66.	4-CO ₂ CH ₃	157–158	Szám.:	C 53,56	H 3,09	N 15,61		
			Tal.	C 53,45	H 3,11	N 15,62		
67.	4-CONH ₂	235–236	HRMS: 393,0833					
68.	4-CO ₂ H	258–260 (bomlik)	HRMS: 394,0662					
69.	2-F, 4-OCH ₃	138–140	Szám.:	C 51,38	H 3,55	N 10,57		
			Tal.	C 51,14	H 3,48	N 10,40		
70.	4-CN	222–224	Szám.:	C 54,54	H 3,23	N 14,97		
			Tal.	C 54,58	H 3,21	N 15,06		
71.	3-Cl, 4-CH ₃	156–158	Szám.:	C 51,32	H 3,55	N 10,56		
			Tal.	C 51,46	H 3,53	N 10,53		
72.	3-Cl, 4-OCH ₃	160	Szám.:	C 49,34	H 3,41	N 10,15	Cl 8,57	S 7,75
			Tal.:	C 49,41	H 3,37	N 10,17	Cl 8,62	S 7,67
73.	4-Cl, 3-CH ₃	163–165	Szám.:	C 51,32	H 3,55	N 10,56		
			Tal.:	C 51,42	H 3,57	N 10,53		
74.	3,4-di-OCH ₃	181–185	Szám.:	C 52,81	H 4,19	N 10,26		
			Tal.:	C 52,86	H 4,19	N 10,20		
75.	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	170–173	Szám.:	C 45,55	H 2,92	N 9,37		
			Tal.:	C 45,83	H 3,05	N 9,31		
76.	3,5-di-F, 4-OCH ₃	149–150	Szám.:	C 49,16	H 3,15	N 10,12		
			Tal.:	C 49,24	H 3,16	N 10,13		
77.	2-OCH ₃	129–132	Szám.:	C 53,82	H 3,99	N 11,08		
			Tal.:	C 53,82	H 3,97	N 11,15		
78.	3-Br, 4-OCH ₃	164	HRMS: 456,9883					
79.	4-SO ₂ CH ₃	209–210						
80.	4-C ₆ H ₅	167–170	M+ 425					
81.	H	171–172	HRMS: 349,0737					

82. példa

4-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(19) képletű vegyület]

1. lépés: 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4,4-difluor-bután-1,3-dion előállítás

1,72 g (11 mmol) etil-difluor-acetátot feloldottunk 25 ml dietil-éterben. A kevert oldathoz 2,38 g (11 mmol) 25%-os nátrium-metoxidot, majd 1,64 g (10 mmol) 3',4'-(metilén-dioxi)-acetofenont adtunk. 16 órán át végzett keverés után 25 ml 1 N sósavoldatot adtunk az elegyhez. A szerves réteget elkülönítettük és 2×25 ml vízzel mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és betöményítettük. Az így kapott nyers diont további tisztítás vagy jellemzés nélkül használtuk fel a következő lépésben.

2. lépés: 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítás

2,4 g (10 mmol) 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4,4-difluor-bután-1,3-diont feloldottunk 100 ml etanolban, majd 2,46 g (11 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk hozzá. 16 órán át visszafolyatósítottuk hűtő alatt végzett forralás után az elegyet lehűtöttük és vizet adtunk hozzá, amíg lassan kristályok nem kezdtek megjelenni. Szűrés után 3,3 g (84%) világos sárgásbarna színű, szilárd anyagot kaptunk 214–218 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (D₆-DMSO): 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,51 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,49 (széles s, 2H), 7,3–6,7 (m, 5H); 6,06 (s, 2H).

Elemzési eredmény C₁₇H₁₃N₃SO₄F₂-re:

számított: C % = 51,91; H % = 3,33; N % = 10,68;

talált: C % = 51,90; H % = 3,25; N % = 10,65.

83. példa

4-[4-(Amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav [(20) képletű vegyület]

1. lépés: metil-4-[4-(klór-fenil)]-2,4-dioxo-butanoát előállítás

23,6 g (200 mmol) dimetil-oxalátot helyeztünk egy 500 ml-es, háromnyakú gömblombikba, és feloldottuk 200 ml dietil-éterben. A kevert oldathoz adagolótölcséren keresztül 2 perc alatt hozzáadtunk 48 ml (210 mmol) 25%-os nátrium-metoxidot metanolban. Ezután 25,94 g (200 mmol) 4'-klór-acetofenont feloldottunk 50 ml dietil-éterben, és az így kapott oldatot 3 perc alatt cseppenként hozzáadtuk a reakcióelegyhez. Éjjelen át 18 órán keresztül végzett keverés után 400 ml 1 N sósavoldatot és 750 ml etil-acetátot adtunk hozzá. A szerves réteget elkülönítettük, 350 ml konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Így 45,7 g sárga, szilárd anyagot kaptunk, amelyet etil-acetátból és izooktánból átkristályosítottunk. Így 23 g (48%) diont kaptunk 108,5–110,5 °C olvadásponttal.

2. lépés: 4-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav előállítás

1,45 g (6,5 mmol, 1,3 ekvivalens) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot és 1,2 g (5 mmol) metil-4-[4-(klór)-fenil]-2,4-dioxo-butanoátot feloldottunk 50 ml

etanolban. A reakcióelegyet visszafolyatósítottuk hűtő alatt forraltuk és kevertük 20 órán át. Szobahőmérsékletre való lehűtés után a reakcióelegyet vákuumban betöményítettük. A maradékot felvettük 200 ml etil-acetátban, majd 100 ml vízzel és 100 ml konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Így 1,7 g világosbarna, szilárd anyagot kaptunk, amelyet metanolból és vízből átkristályosítottunk. Így 1,6 g (85%) fehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet feloldottunk 150 ml metanolban és 75 ml 3 N nátrium-hidroxid-oldatban, majd 3 órán át keverés közben visszafolyatósítottuk hűtő alatt forraltuk. A metanolt vákuumban eltávolítottuk, és a vizes oldatot tömény sósavval megsavanyítottuk. A terméket 200 ml etil-acetátba extraháltuk, majd az extraktumot 100 ml konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Így 1,4 g (74%) 4-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsavat kaptunk 135 °C olvadásponttal (bomlás).

84. példa

Metil-1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-karboxilát [(21) képletű vegyület]

1. lépés: 3,5-difluor-4-metoxi-acetofenon előállítás

24,05 g (180,40 mmol) alumínium-triklorid 300 ml (alumínium-oxidon való átvezetéssel szárított) kloroformmal készített szuszpenziójához keverés közben 20 perc alatt 11,0 ml (152,65 mmol) acetyl-kloridot adtunk nitrogéngáz atmoszférában, 4 °C hőmérsékleten (hűtés jégfürdővel). Ezt a lehűtött szuszpenziót 0 °C hőmérsékleten 30 percen át kevertük, majd 30 perc alatt cseppenként 2,6-difluor-anizolt adtunk hozzá.

35 A kapott szuszpenziót szobahőmérsékletre felmelegítettük és éjjelen át kevertük. Ezután a reakciót leállítottuk olyan módon, hogy lassan hozzáöntöttük jég és víz gyorsan kevert elegyéhez. A vizes réteget 2×50 ml metilén-kloriddal extraháltuk, majd a szerves fázisokat egyesítettük és vákuumban betöményítettük. Így egy világos, mozgékony olajat kaptunk. Ezt a világos olajat 25 ml dimetil-formammal és 15 g kálium-karbonáttal együtt 50 ml-es gömblombikba vittük be, majd 6 ml metil-jodidot adtunk hozzá, és a szuszpenziót éjjelen át nitrogénatmoszférában kevertük 45 °C hőmérsékleten. 1 ml víz hozzáadása után az elegyet további 14 órán át melegítettük. A nyers reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtöttük, 250 ml vízzel hígítottuk és 3×100 ml dietil-éterrel extraháltuk. Az éteres fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 0,1 N kálium-hidrogén-szulfát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így világos, mozgékony folyadékot kaptunk, amelyet 30 °C hőmérsékleten, 129 Pa nyomáson ledesztilláltunk. Így 12,5 g világos folyadékot kaptunk, amely 85:15 tömegarányban tartalmazott 3,5-difluor-4-metoxi-acetofenont és 3,5-difluor-4-acetoxi-acetofenont. Az adott arányra alapozott hozam 45% volt. Ezt a ketont változtatás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

2. lépés: metil-1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-karboxilát előállítás

6,46 g (34,70 mmol) 3,5-difluor-4-metoxi-acetofenon és 6,15 g (52,05 mmol) dimetil-oxalát 80 ml metanollal készített oldatához keverés közben 13,4 ml (58,99 mmol) 25%-os nátrium-metoxid-oldatot adtunk egy részletben, majd a reakcióelegyet éjjelen át kevertük. A nyers reakcióelegyet metilén-kloriddal hígítottuk, 0,1 N kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, majd konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Így piszkosfehér kristályok alakjában 4-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-butanoátot kaptunk, amelyet változatlan formában használtunk fel a továbbiakban. 4-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-butanoát és 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidroklorid-só 7,76 g (34,70 mmol) súlyú elegyét feloldottuk metanolban, majd 9 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A tiszta reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk lehűlni, aminek eredményeként kristályos csapadék képződött, amelyet vákuumszűréssel elkülönítettünk. Így 5,45 g (a 3,5-difluor-4-metoxi-acetofenonra számítva 37%-os hozam) metil-1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-karboxilátot kaptunk piszkosfehér szilárd anyagként, 185–190 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 7,95 (d, $J=8,86$, 2H); 7,49 (d, $J=8,86$, 2H); 7,02 (s, 1H); 6,77 (m, 2H); 4,99 (s, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,98 (s, 3H);

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) –126,66.

Elemzési eredmény $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ -re:

számított: C %=51,06; H %=3,57; N %=9,92;

talált: C %=51,06; H %=3,54; N %=9,99.

85. példa

Metil-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilát [(22) képletű vegyület]

1. lépés: metil-4-[4-(klór)-fenil]-2,4-dioxo-butanoát előállítás

15,27 g (0,129 mol) dimetil-oxalátot és 20,0 g (0,129 mol) 4'-klór-acetofenont mágneses keverővel ellátott 500 ml-es gömblombikba helyeztünk, majd a lombik tartalmát 300 ml metanollal hígítottuk. Egy részletben 70 ml 25%-os metanolos nátrium-metoxid-oldatot adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át kevertük. Ezalatt a reakcióelegy oldhatatlan masszává változott. A szilárd anyagot mechanikai úton megtörtük, majd 70 ml tömény sósavat adtunk hozzá, és az így képződött fehér szuszpenziót szobahőmérsékleten 60 percen át erősen kevertük. A szuszpenziót 0 °C-ra lehűtöttük és ezen a hőmérsékleten tartottuk 30 percen át. A szilárd anyagot szűrtük, és a szűrőpogácsát 100 ml hideg vízzel mos-

tuk. Szárítás után 16,94 g (54,4%) metil-4-[4-(klór)-fenil]-2,4-dioxo-butanoátot kaptunk enolként.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 7,94 (d, $J=8,66$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J=8,66$ Hz, 2H); 7,04 (s, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,48 (s, 1H).

2. lépés: metil-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilát előállítás

Mágneses keverővel és nitrogénbevezetővel ellátott, 100 ml-es gömblombikba az 1. lépésből származó 5,0 g (20,78 mmol) metil-4-[4-(klór)-fenil]-2,4-dioxo-butanoátot, 5,11 g (22,86 mmol) 4-szulfonamidil-fenil-hidrazin-hidrokloridot és 50 ml metanolt adagoltunk be. A reakcióedényt visszafolyató hűtő alatt melegítettük 16 órán át. Egy éjszaka elteltével csapadék képződött. A szuszpenziót 0 °C-ra lehűtöttük, 0,5 órán át ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd leszűrtük és hideg vízzel mostuk. Így levegőn végzett szárítás után 7,91 g (91%) nyersterméket kaptunk. 3,50 g-ot forrásban levő etanolból átkristályosítva 3,14 g (97%) tiszta metil-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilátot kaptunk 227 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 7,91 (d, $J=8,86$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J=8,86$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J=8,66$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J=8,66$ Hz, 2H); 7,03 (s, 1H); 3,96 (s, 3H).

25 Tömegspektrum, $\text{MH}^+=392$.

Elemzési eredmény $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClS}$ -re:

Számított: C %=52,11; H %=3,60; N %=10,72;

Cl %=9,05; S %=8,18;

Talált: C %=52,07; H %=3,57; N %=10,76;

30 Cl %=9,11; S %=8,27.

86. példa

Etil-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilát [(23) képletű vegyület]

35 A 85. példában kapott 0,10 g metil-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilátot feloldottunk 10 ml abszolút etanolban, majd katalitikus mennyiségű NaOEt 21%-os etanolos oldatát adtuk hozzá. A reakcióelegyet a hőmérséklet ellenőrzése nélkül 72 órán át kevertük, majd 10 ml vizet adtunk hozzá. A termék kikristályosodott. A szuszpenziót 0 °C-ra lehűtöttük és ezen a hőmérsékleten tartottuk 30 percen át. A terméket leszűrtük, 5 ml vízzel mostuk és megszáritottuk. Így 0,071 g (71%) fehér, szilárd anyagot kaptunk.

45 Tömegspektrum $\text{MH}^+=406$.

Elemzési eredmény $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClS}$ -re:

Számított: C %=53,27; H %=3,97; N %=10,35;

Cl %=8,74; S %=7,90;

50 Talált: C %=53,04; H %=4,00; N %=10,27;

Cl %=8,69; S %=7,97.

Az alábbi III. táblázatban szereplő vegyületeket a 83–86. példákban ismertetett eljárások szerint állítottuk elő, a megfelelő reagenseket használva.

III. táblázat
(Ic) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	A	B	Olvasáspont (°C)	Elemzési eredmények				
87.	4-NO ₂	-CH ₃	216–220	MH+=403				
88.	4-F	-CH ₃	ND	Szám.:	C 54,40	H 3,76	N 11,19	S 8,54
				Tal.:	C 54,49	H 3,70	N 11,25	S 8,50
89.	4-NH ₂	-CH ₃	267–269 (boml.)	MH+=373				
90.	4-Br	-CH ₃	221–224	MH+=438				
91.	4-OCH ₃	-CH ₃	169–171	HRMS: 387,0930				
92.	4-CH ₃	-CH ₃	213–215	HRMS: 371,0965				
93.	4-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	219–220	Szám.:	C 59,21	H 4,97	N 10,90	
				Tal.:	C 58,73	H 4,96	N 10,78	
94.	4-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	ND	Szám.:	C 54,35	H 4,32	N 10,01	Cl 8,44
					S 7,64			
				Tal.:	C 54,11	H 4,28	N 10,14	Cl 8,54
					S 7,64			
95.	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	-CH ₃	225–229					

96. példa

4-[4-(Amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid [(24) képletű vegyület]

A 83. példa szerinti 1,08 g (2,86 mmol) 4-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsavat, 0,66 g (4,3 mmol) HOBt-t és 0,66 g (3,4 mmol) EDC-t feloldottunk 20 ml dimetilformamidban, majd az oldatot 5 percen át kevertük szobahőmérsékleten. Ezután az oldathoz 2,9 ml 30%-os ammónium-hidroxid-oldatot adtunk, és az elegyet további 18 órán át kevertük. Az oldatot ezután 200 ml etil-acetátba és 200 ml 1 N sósavoldatba öntöttük, majd rázás után szétválasztottuk a fázisokat. A szerves fázist 150 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 150 ml konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrítettük és betöményítettük. Így 0,9 g fehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet etil-acetátból és izooktánból átkristályosítottunk. Így 0,85 g (79%) 4-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamidot kaptunk 108–110 °C olvadásponttal.

97. példa

[1-(Amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxamid [(25) képletű vegyület]

Egy hőmérővel, gázbevezető csővel, visszafolyatós hűtővel és mágneses keverővel felszerelt, 250 ml-es gömblombikba a 88. példa szerinti 3,0 g (7,99 mmol) metil-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilátot, 100 ml metanolt és katalitikus mennyiségű nátrium-cianidot adagoltunk be. 16 órán át vízmentes ammóniagázt vezetünk át a reakcióelegyen a hőmérséklet ellenőrzése nélkül. A szuszpenzió ez idő alatt mélyvörös színűre változott. Ezután 20 percen át vízmentes nitrogéngázt vezetünk át a reakcióelegyen

szobahőmérsékleten, majd 0 °C-ra lehűtöttük és 30 percen át ezen a hőmérsékleten tartottuk. A szilárd anyagot leszűrítettük és 50 ml hideg vízzel mostuk. Így szárítás után 1,87 g (65%) [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxamidot kaptunk fehér, szilárd anyagként, 214–216 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD/300 MHz) 7,64 (d, J=8,66 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8,66 Hz, 2H), 6,95 (m, 2H); 6,82–6,67 (m, 6H); 6,39 (s, 1H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃/CD₃OD/282,2 MHz) –112,00 (m).

Tömegspektrum, MH+=361.

Elemzési eredmény C₁₆H₁₃N₄O₃FS-re:

Számított: C %=53,33; H %=3,64;

N %=15,55; S %=8,90;

40 Talált: C %=53,41; H %=3,69;

N %=15,52; S %=8,96.

98. példa

N-(3-Klór-fenil)-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxamid [(26) képletű vegyület]

1. lépés: metil-4-[4-fluor-fenil]-2,4-dioxo-butanoát

18,80 g (0,159 mol) dimetil-oxalátot és 20,0 g (0,145 mol) 4'-fluor-acetofenont adagoltunk be egy 1000 ml-es gömblombikba, majd 400 ml metanollal hígítottuk. A gömblombikot szonikálófűrdőbe (Bransonic 1200) helyeztük, majd 25 percen keresztül 70 ml 25%-os metanosos nátrium-metoxid-oldatot adtunk hozzá. Ezután a szonikálást 16 órán át 45 °C hőmérsékleten folytattuk. A reakcióelegy ezalatt oldhatatlan masszává változott. A szilárd anyagot mechanikai úton megtörtük, majd 500 ml 1 N sósavoldatba öntöttük. Mágneses keverőt vittünk be a lombikba, és a fehér szuszpenziót szobahőmérsékleten 60 percen át élénken kevertük. Ezután a szuszpenziót 0 °C-ra hűtöttük le és 30 percen

át ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd a szilárd anyagot leszűrtük, és a szűrőpogácsát 100 ml hideg vízzel mostuk. Szárítás után 22,91 g (70,6%) metil-4-[4-fluor-fenil]-2,4-diketo-butanoátot kaptunk enol alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300$ MHz) 8,03 (ddd, $J=8,86$ Hz, $J=8,66$ Hz, $J=5,03$ Hz, 2H), 7,19 (dd, $J=8,86$ Hz, $J=8,66$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H); 3,95 (s, 3H).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/282,2$ MHz) $-103,9$ (m).

2. lépés: metil-4-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilát előállítás

Egy mágneses keverővel ellátott, egynyakú 500 ml-es gömblombikba az első lépésből származó 1,00 mg (44,61 mmol) 4-[4-fluor-fenil]-2,4-diketo-butanoátot, 10,98 g (49,07 mmol) 4-szulfonamidil-fenil-hidrazin-hidrokloridot és 200 ml metanol adagoltunk be. A szuszpenziót 0°C -ra hűtöttük le, 30 percen át ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd leszűrtük, 100 ml vízzel mostuk és megszáritottuk. Így 14,4 g (86%) metil-4-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilátot kaptunk fehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300$ MHz) 7,85 (d, $J=8,66$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=8,66$ Hz, 2H), 7,18 (ddd, $J=8,66$ Hz, $J=8,46$ Hz, $J=4,85$ Hz, 2H), 7,00 (dd, $J=8,66$ Hz, $J=8,46$ Hz, 2H), 6,28 (s, 1H); 3,90 (s, 3H).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/282,2$ MHz): $-111,4$ (m).

Tömegspektrum, $\text{MH}^+=376$.

Elemzési eredmény $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}$ -re:

Számított: C % = 54,40; H % = 3,76;

N % = 11,19; S % = 8,54;

Talált: C % = 54,49; H % = 3,70;

N % = 11,25; S % = 8,50.

3. lépés: [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav előállítás

Egy mágneses keverővel felszerelt, 500 ml-es egynyakú gömblombikba a 2. lépésből származó 10,0 g (26,64 mmol) metil-4-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxilátot és 200 ml tetrahidrofuránt adagoltunk be. 27 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot és 25 ml vizet adtunk hozzá, majd a szuszpenziót visszafolyatódó hűtő alatt forraltuk 16 órán át. Ezalatt az összes szilárd anyag feloldódott. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtöttük, majd 110 ml 1 N sósavoldatot adtunk hozzá. A vizes szuszpenziót 2×200 ml metilén-kloriddal extraháltuk. Az egyesített szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Az így kapott olajat 300 ml metilén-kloriddal kezeltük, majd leszűrtük és megszáritottuk. Így 9,0 g (94%) [1-

(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsavat kaptunk fehér, szilárd anyagként, $138-142^\circ\text{C}$ olvadásponttal (bomlás).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/300$ MHz) 7,93 (d, $J=8,66$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J=8,66$ Hz, 2H); 7,31 (ddd, $J=8,86$ Hz, $J=8,66$ Hz, $J=4,83$ Hz, 2H), 7,11 (dd, $J=8,86$ Hz, $J=8,66$ Hz, 2H), 7,06 (s, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/282,2$ MHz): $-114,01$ (m).

4. lépés: N-(3-klór-fenil)-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxamid előállítás

Egy mágneses keverővel ellátott, 100 ml-es egynyakú gömblombikba a 3. lépésből származó 0,500 g (1,38 mmol) [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsavat, 0,206 g (1,522 mmol) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot, 0,318 g (1,66 mmol) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot és 30 ml N,N-dimetil-formamidot adagoltunk be. Az oldatot szobahőmérsékleten 40 percen át kevertük, majd 0,154 ml (1,453 mmol) 3-klór-anilint adtunk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd 100 ml 5%-os vizes citromsavoldathoz öntöttük. A vizes oldatot 2×60 ml etil-acetáttal extraháltuk, és az egyesített szerves oldatokat 60 ml vizes citromsavoldattal, 2×60 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 2×60 ml 50%-os telített nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Az így kapott olajat 20 ml diklór-metánnal kezeltük, majd leszűrtük és megszáritottuk. Így 0,439 g (67%) N-(3-klór-fenil)-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxamidot kaptunk fehér, szilárd anyagként, $207-212^\circ\text{C}$ olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}/300$ MHz) 8,90 (s, 1H); 7,86 (d, $J=8,66$ Hz, 2H); 7,79 (t, $J=2,01$ Hz, 1H); 7,46 (dd, $J=7,05$ Hz, $J=2,01$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,86$ Hz, 2H), 7,21-7,11 (m, 3H); 7,02-6,94 (m, 4H).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}/282,2$ MHz) $-111,38$ (m).

Tömegspektrum, $\text{MH}^+=470$.

Elemzési eredmény $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClFS}$ -re:

Számított: C % = 56,11; H % = 3,42; N % = 11,90;

Cl % = 6,81; S % = 7,53;

45 Talált: C % = 55,95; H % = 3,50; N % = 11,85;

Cl % = 6,82; S % = 7,50.

Az alábbi IV. táblázatban felsorolt vegyületeket a 96-98. példákban ismertetett eljárások szerint állítottuk elő, a megfelelő kiindulási anyag felhasználásával.

IV. táblázat
(Id) képletű vegyületek

A példa száma	A	B	Olvadáspont ($^\circ\text{C}$)	Elemzési eredmények
99.	4-Br	H	143-145	$\text{MH}^+=421$
100.	4-F	fenil-	233-236	$\text{MH}^+=436$
101.	4- NO_2	H	278-281	$\text{MH}^+=387$
102.	4-F	4- CH_3O -fenil-	209-211	$\text{MH}^+=466$
103.	4-F	4- CH_3 -fenil	222-225	$\text{MH}^+=451$

IV. táblázat (folytatás)

A példa száma	A	B	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények
104.	4-F	ciklohexil-	224–227	MH+=442
105.	4-F	3-F-fenil-	227	MH+=454
106.	4-Cl	3-F-fenil-	174–176 (boml.)	MH+=471
107.	H	H	ND	MH+=343
108.	4-OCH ₃ , 3-Cl	H	ND	MH+=408
109.	4-SCH ₃	H	115 (boml.)	HRMS: 389,0743
110.	4-OCH ₃	H	115–140	Szám.: C 54,83; H 4,33; N 15,04; Tal.: C 54,76; H 4,34; N 14,98;
111.	4-CH ₃	H	139–140	HRMS: H ₂ O 356,0939
112.	4-OCH ₃	-CH ₃	209	MH+=387
113.	4-Cl	glicin-benzil-észter	136	MH+=525
114.	4-Cl	glicin	124–130	MH+=435
115.	4-OCH ₃ , 3-Br	H	ND	M+Li=457/459
116.	4-OCH ₃ , 3,5-di-Cl	H	185 (boml.)	HRMS: 440,0113

117. példa

4-[3-Ciano-5-(4-fluor-fenil-1H-pirazol-1-il)-benzolszulfonamid [(27) képletű vegyület]

Egy visszafolyató hűtővel, hőmérővel, nyomáskiegyenlítő beadagolótolócsérrel és mágneses keverővel ellátott, 100 ml-es, háromnyakú lombikba 20 ml vízmentes dimetil-formamidot adagoltunk, majd lehűtöttük 0 °C hőmérsékletre. 20 másodperc alatt 0,530 ml (6,105 mmol) oxalil-kloridot adtunk hozzá, aminek következtében az exoterm reakció 5 °C hőmérséklet-emelkedést okozott. A képződött fehér csapadék feloldódott, amikor a reakcióelegy 0 °C-ra lehűlt. Ezután az elegyet 10 percen át ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd az erősen kevert oldathoz közelítőleg két perc alatt a 97. példa szerinti [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karboxamid vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatát adtuk. 15 perc elteltével 1,0 ml (12,21 mmol) piridin hozzáadásával leállítottuk a reakciót, majd a reakcióelegyet 100 ml 1 N hig sósavoldatba öntöttük és 2×75 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves oldatot 2×100 ml sósavoldattal és 3×100 ml 50%-os telített nátrium-klorid-

oldattal mostuk. A szerves oldatot magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Így egy nyersolajat kaptunk, amelyet szilikageloszlopra vittünk fel, majd etil-acetát és hexán 4:6 térfogatarányú elegyével eluáltuk. Így a megfelelő frakciók betöményítése után 0,66 g (69%) 4-[3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot kaptunk fehér, szilárd anyagként, 184–185 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃/300 MHz) 7,94 (d, J=8,86 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,86 Hz, 2H), 7,23–7,07 (m, 4H), 6,87 (s, 1H); 4,88 (széles s, 2H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃/282,2 MHz) –109,90 (m).

Tömegspektrum, MH+=343.

Elemzési eredmény C₁₆H₁₁N₄O₂FS-re:

Számított: C %=56,14; H %=3,24;

N %=16,37; S %=9,36;

Talált: C %=56,19; H %=3,16;

N %=16,39; S %=9,41.

Az alábbi V. táblázatban szereplő vegyületeket a 117. példa szerinti eljárással állítottuk elő, a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával.

V. táblázat

(le) általános képletű vegyületek

A példa száma	A	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények
118.	4-Br	156–157	HRMS: 401,9833
119.	4-Cl	142–143	
120.	4-OCH ₃	ND	HRMS: 354,0774
121.	4-CH ₃	90–95	HRMS: 338,0849
122.	4-SCH ₃	192–193	
123.	4-OCH ₃ , 3-Cl	179	MH+=389
124.	4-OCH ₃ , 3,5-di-Cl	121–125	HRMS: 422,0051
125.	4-OCH ₃ , 3-Br	213	MH+=433
126.	4-NO ₂	230–232	MH+=370
127.	H	ND	MH+=325

128. példa

4-[5-(4-Klór-fenil)-3-(heptafluor-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(28) képletű vegyület]

1. lépés: 4,4,5,5,6,6,6-heptafluor-1-[4-(klór)-fenil]-hexán-1,3-dion előállítás

5,23 g (21,6 mmol) etil-heptafluor-butirátot 100 ml-es gömblombikba helyeztünk, majd 20 ml dietil-éterben feloldottuk. A kevert oldathoz 4,85 g (22,4 mmol) 25%-os nátrium-metoxid-oldatot, majd 3,04 g (19,7 mmol) 4-klór-acetofenont adtunk. A reakcióelegyet éjjelen át 15,9 órán keresztül kevertük szobahőmérsékleten, és 17 ml 3 N sósavoldattal kezeltük. A szerves réteget elkülönítettük, konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, vákuumban betöményítettük és izooktánból átkristályosítottuk. Így 4,27 g (62%) diketon kapunk fehér, szilárd anyagként, 27–30 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) 300 MHz 15,20 (széles s, 1H); 7,89 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,51 (d, J=8,7 Hz, 2H); 6,58 (s, 1H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃) 300 MHz: -80,094 (t), -121,01 (t), -127,17 (s), M+H 351.

2. lépés: 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(heptafluor-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid

290 mg (1,30 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot az 1. lépésben kapott diketon 400 mg-jának (1,14 mmol) 5 ml etanollal készített kevert oldathoz adtunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraltuk és kevertük éjjelen át 23,8 órán keresztül. Az etanolt vákuumban eltávolítottuk, a maradékot etil-acetátban feloldottuk, vízzel és konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így egy fehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet etil-acetát és hexán 6:4 térfogatarányú elegyével szilikagél oszlopon bocsátottunk át, majd etil-acetát és izooktán elegyből átkristályosítottuk. Így 0,24 g (42%) pirazolszármazékot kaptunk fehér, szilárd anyagként, 168–171 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) 300 MHz 7,90 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,45 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2H); 6,79 (s, 1H); 5,20 (széles s, 2H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) 300 MHz: -80,48 (t), -111,54 (t), -127,07 (s).

129. példa

4-[5-(4-Klór-fenil)-3-(klór-difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(29) képletű vegyület]

1. lépés: 4-klór-4,4-difluor-1-[4-(klór)-fenil]-bután-1,3-dion előállítás

4,20 g (29 mmol) metil-2-klór-2,2-difluor-acetátot 100 ml-es gömblombikba helyeztünk, majd 10 ml dietil-éterben feloldottuk. A kevert oldathoz 6,37 g (29 mmol) 25%-os nátrium-metoxidot, majd 4,10 g (26,5 mmol) 4'-klór-acetofenont adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjjelen át kevertük 20,4 órán keresztül, majd választótölcsérbe öntöttük és 15 ml 3 N sósavoldattal és 20 ml konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Izooktánból végzett átkristályosítás után 3,78 g (53%) diketon kaptunk sárga, szilárd anyagként, 53–55 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) 300 MHz 14,80 (széles s, 1H); 7,87 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,50 (d, J=8,7 Hz, 2H); 6,49 (s, 1H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) 300 MHz: -66,03 (s); M+ 267.

- 5 2. lépés: 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(klór-difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid

1,39 g (6,2 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk az 1. lépésben kapott 1,43 g (5,7 mmol) diketon 10 ml etanollal készített kevert oldathoz. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraltuk, és éjjelen át kevertük 15,75 órán keresztül. Az etanolt vákuumban eltávolítottuk, a maradékot etil-acetátban feloldottuk, vízzel és konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így fehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet etil-acetát és izooktán elegyből átkristályosítottunk. Így 0,32 g (41%) pirazolszármazékot kaptunk 130–133 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) 300 MHz 7,90 (d, J=8,9 Hz, 2H); 7,47 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,19 (d, J=8,7 Hz, 2H); 6,76 (s, 1H); 5,13 (széles s, 2H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) 300 MHz: -48,44 (s); M+ 417/419.

- 25 130. példa

4-[3-(Diklór-metil)-5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(30) képletű vegyület]

1. lépés: 3'-fluor-4'-metoxi-acetofenon előállítás

30 80,0 g (0,6 mol) alumínium-kloridot és 750 ml kloroformot egy 2 literes, háromnyakú, mechanikai keverővel ellátott és jégfürdővel hűtött gömblombikba helyeztünk. A kevert oldathoz cseppenként 51,0 g (0,65 mol) acetyl-kloridot adtunk, miközben a hőmérsékletet 5 °C és 10 °C között tartottuk. A reakcióelegyet 10 percen át kevertük 5 °C hőmérsékleten, majd cseppenként 63,06 g (0,5 mol) 2-fluor-anizolt adtunk hozzá 5–10 °C hőmérsékleten. Az elegyet 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten 1 órán át kevertük, majd 1 liter jégre öntöttük. Az így kapott rétegeket elkülönítettük egymástól, és a vizes réteget 2×250 ml metilén-kloriddal extraháltuk. Az egyesített szerves rétegeket 2×150 ml vízzel mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és 300 ml térfogatra betöményítettük. Hexánelegy hozzáadása után 77,2 g (92%) fehér, szilárd anyag kristályosodott ki az elegyből, 92–94 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (d₆-DMSO) 7,8 (m, 2H); 7,3 (t, J=8,7 Hz, 1H); 3,9 (s, 3H); 2,5 (s, 3H).

2. lépés: 4,4-diklór-1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-bután-1,3-dion előállítás

50 1,57 g (11 mmol) metil-diklór-acetátot feloldottunk 25 ml éterben. A kevert oldathoz 2,38 g (11 mmol) 25%-os nátrium-metoxidot, majd 1,68 g (10 mmol) 3'-fluor-4'-metoxi-acetofenont adtunk. 16 órán át végzett keverés után 25 ml 1 N sósavoldatot adtunk hozzá. A szerves réteget elkülönítettük és 2×25 ml vízzel mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és betöményítettük. Az így kapott nyers diont használtuk fel a következő lépésben, további tisztítás vagy meghatározás nélkül.

3. lépés: 4-[3-(diklór-metil)-5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítás

A 2. lépésben kapott 2,8 g (10 mmol) 4,4-diklór-1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-bután-1,3-diont 100 ml etanolban feloldottuk. A kevert elegyhez 2,46 g (11 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk, majd 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Az elegyet lehűtöttük és vizet adtunk hozzá mindaddig, amíg lassan kristályok nem jelentek meg. Szűréssel 2,7 g (63%) világos sárgásbarna színű, szilárd anyagot kaptunk 190–193 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,48 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,47 (széles s, 2H); 7,3–7,0 (m, 3H); 6,95 (s, 1H); 3,85 (s, 3H).

Elemzési eredmény C₁₇H₁₄SO₃FCl₂-ra:

számított: C %=47,45; H %=3,28; N %=9,76;

talált: C %=47,68; H %=3,42; N %=10,04.

131. példa

4-[3-Fluor-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(31) képletű vegyület]

1. lépés: metil-4-fenil-2,4-dioxo-butanoát előállítás

11,81 g (100 mmol) dimetil-oxalát 200 ml dietil-éterrel készített oldatához 24 ml 25%-os metanolos nátrium-metoxid-oldatot, majd 12,02 g (100 mmol) acetofenon 20 ml dietil-éterrel készített oldatát adtuk. Az elegyet éjjelen át szobahőmérsékleten kevertük, majd megosztottuk 1 N sósavoldat és etil-acetát között. A szerves réteget konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Így 18,4 g nyers butanoátot kaptunk.

2. lépés: metil-1-[(4-amino-szulfonil)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboxilát előállítás

Az észtert az 1. lépésben kapott butanoátból állítottuk elő a 2. példa 2. lépésében ismertetett eljárással.

3. lépés: 4-[3-hidroxi-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítás

A 2. lépésben kapott 4,0 g (10,4 mmol) észter 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához részletekben 0,592 g (15,6 mmol) lítium-alumínium-hidridet adtunk, és az elegyet éjjelen át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet lehűtöttük, 1 N nátrium-hidrogén-szulfát-oldat hozzáadásával a reakciót leállítottuk, majd az elegyet dietil-éterrel háromszor extraháltuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Így 3,5 g nyers alkoholszármazékot kaptunk. Hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végzett flash-kromatográfiával a cím szerinti vegyületet kaptuk.

4. lépés: 4-[3-fluor-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítás

A 3. lépésben kapott 212 mg (0,64 mmol) alkoholszármazék 4 ml diklór-metánnal készített elegyéhez 0,13 ml (1,0 mmol) dietil-amino-kén-trifluoridot adtunk.

A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertük, majd megosztottuk víz és diklór-metán között. A vízes oldatot diklór-metánnal extraháltuk. A szerves oldatot konyhasóoldattal mostuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 72 mg (34%) kívánt terméket kaptunk 162–163 °C olvadásponttal.

Elemzési eredmény C₁₆H₁₄N₃O₂SF-re:

számított: C %=58,00; H %=4,26; N %=12,68;

talált: C %=57,95; H %=4,03; N %=12,58.

Az alábbi VI. táblázatban felsorolt vegyületeket a 128–131. példákban ismertetett eljárásokkal állítottuk elő, a megfelelő szubsztituált acetil és acetát kiindulási anyagok felhasználásával.

VI. táblázat
(If) általános képletű vegyületek

A példa száma	A	R ²	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények			
132.	4-Cl	-CF ₂ CF ₃	145,5–150				
133.	4-Cl	-CH ₂ Cl	198–201	Szám.:	C 50,27	H 3,43	N 10,99
				Tal.:	C 50,34	H 3,43	N 10,96
134.	3-F, 4-OCH ₃	-CF ₂ Cl	120–124	Szám.:	C 47,29	H 3,04	N 9,74
				Tal.:	C 47,28	H 3,37	N 9,88
135.	3-F, 4-OCH ₃	-CBrF ₂	120–122	Szám.:	C 42,87	H 2,75	N 8,82
				Tal.:	C 42,99	H 3,81	N 9,92
136.	3-Cl, 4-OCH ₃	-CH ₂ Cl	ND	Szám.:	C 49,53	H 2,84	N 8,66
				Tal.:	C 50,03	H 3,81	N 9,92

137. példa

4-[5-(2-Pirazinil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(32) képletű vegyület]

1. lépés: 4,4-difluor-1-(2-pirazinil)-bután-1,3-dion előállítás

2,23 g (18 mmol) etil-difluor-acetátot helyeztünk egy 100 ml-es gömblombikba, majd feloldottuk 10 ml

dietil-éterben. A kevert oldathoz 4,68 g (22 mmol) 25%-os nátrium-metoxidot, majd 2,00 g (16 mmol) acetyl-pirazint adtunk. 2 órán át szobahőmérsékleten végzett keverés után csapadék képződött. Ekkor 10 ml tetrahidrofuránt adtunk a reakcióelegyhez, amelyet további 25,9 órán át kevertünk, majd 10 ml 3 N sósavoldattal kezeltük. A szerves réteget elkülönítettük, 20 ml

konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, vákuumban betöményítettük és metilén-klorid, valamint izooktán elegyből átkristályosítottuk. Így 2,23 g (68%) diketonot kaptunk barna, szilárd anyag alakjában, 103–110 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) 300 MHz: 14,00 (széles s, 1H), 9,31 (d, J=1,4 Hz, 1H); 8,76 (d, J=2,4 Hz, 1H); 8,68 (dd, J=1,4 Hz, 2,4 Hz, 1H); 7,20 (s, 1H); 6,03 (t, J=54,0 Hz, 1H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) 300 MHz: -127,16 (d); M+ 200.

2. lépés: 4-[5-(2-pirazinil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid

0,37 g (1,65 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk az 1. lépésben kapott 0,30 g (1,50 mmol) diketon 10 ml etanollal készített kevert szuszpenziójához. A reakcióelegyet visszafolyatódó hűtő alatt forraltuk és kevertük 5,3 órán keresztül. Az etanolt vákuumban eltávolítottuk, és a maradékot etil-acetátban feloldottuk, 20 ml vízzel és 20 ml konyhasó-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így 0,36 g barna, szilárd anyagot kaptunk, amelyet etil-acetát, etanol és izooktán elegyből átkristályosítottunk. Így 0,20 g (38%) pirazolszármazékot kaptunk barna, szilárd anyag alakjában, 191–194 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (aceton d₆) 300 MHz: 8,94 (d, J=1,4 Hz, 1H); 8,62 (d, J=2,4 Hz, 1H); 8,52 (dd, J=1,4 Hz, 2,4 Hz, 1H); 7,95 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,61 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,02 (t, J=54,6 Hz, 1H); 6,73 (széles s, 2H).

¹⁹F-NMR (aceton d₆) 300 MHz: -113,67 (d); M+ 351.

138. példa

4-[5-(4-Metil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(33) képletű vegyület]

1. lépés: 4-metil-1,3-benzodioxol előállítás

11,6 g Adogen 464-et és 7 ml dibrom-metánt 50 ml vízben 0,5 órán át forraltunk argonatmoszférában, visszafolyatódó hűtő alatt. 8,89 g (71,6 mmol) 3-metil-

katecholt adtunk hozzá 2 óra alatt, majd az elegyet további 1 órán át forraltuk visszafolyatódó hűtő alatt. A terméket ledesztilláltuk a reakcióelegyből, és így a cím szerinti vegyületet sárga olajként kaptuk meg.

5 HRMS m/e 136,0524 (a C₈H₈O₂ képletre számítva: 136,0524).

2. lépés: 5-acetil-4-metil-1,3-benzodioxol (A) és 6-acetil-4-metil-1,3-benzodioxol (B) előállítása

13,8 g polifoszforsavat és 5 ml ecetsavhidridet

10 45 °C hőmérsékleten melegítettünk egy kalcium-szulfátot tartalmazó szárítócsőben, amíg meg nem folyósodott. Az 1. lépés termékét hozzáadtuk, majd a reakcióelegyet 4,5 órán át kevertük 45 °C hőmérsékleten. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtöttük, és a reakciót 150 ml jeges víz hozzáadásával leállítottuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Így a nyerstermékot

15 és a reakciót 150 ml jeges víz hozzáadásával leállítottuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Így a nyerstermékot vörös olaj formájában kaptuk meg. Az olajat szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:90 térfogatarányú elegyét használva. Így két terméket kaptunk:

A termék:

Elemzési eredmény C₁₀H₁₀O₃-ra:

25 számított: C %=67,07; H %=5,66;

talált: C %=67,41; H %=5,75.

B termék:

MS, M⁺ 178.

30 3. és 4. lépés: 4-[5-(4-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az A termékből állítottuk elő a 2. példa 1. és 2. lépésében ismertetett eljárással. Így fehér, szilárd terméket kaptunk.

Elemzési eredmény C₁₈H₁₄N₃O₄SF₃-ra:

35 számított: C %=50,82; H %=3,22; N %=9,88;

talált: C %=50,71; H %=3,34; N %=9,55.

Az alábbi VII. táblázatban felsorolt vegyületeket a 137. és 138. példákban ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő, megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával.

VII. táblázat
(If) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	A	B	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények			
139.	5-bróm-2-tienil	CF ₂ H	168–169	M+Li 440/442			
140.	2-tienil	CF ₂ H	190–191	M+Li 367			
141.	5-klór-2-tienil	CF ₂ H	168–170	M+ 389/391			
142.	1-ciklohexenil	CF ₂ H	160–161	M+ 353			
143.	1,4-benzodioxán	CF ₂ H	115–119	Szám.:	C 53,06	H 3,71	N 10,32
				Tal.:	C 52,40	H 3,98	N 9,96
144.	4-metil-ciklohex-3-én-1-il	CF ₂ H	164–168	HRMS: 367,1194			
145.	2-metil-ciklopentén-1-il	CF ₂ H	165–166	HRMS: 353,1033			
146.	2,5-dimetil-3-tienil	CF ₂ H	125–127	Szám.:	C 50,12	H 3,94	N 10,96
				Tal.:	C 50,21	H 3,92	N 11,00

VII. táblázat (folytatás)

A példa sorszáma	A	B	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények				
				Szám.:	C	H	N	
147.	2,5-dimetil-3-furil	CF ₂ H	139–142	Szám.:	C 52,31	H 4,12	N 11,44	
				Tal.:	C 52,07	H 4,16	N 11,37	
148.	5-metil-2-furil	CF ₂ H	177–179	Szám.:	C 50,99	H 3,71	N 11,89	
				Tal.:	C 51,08	H 3,68	N 11,95	
149.	4-bróm-4-metil-ciklohex-1-il	CF ₂ H	175–178 (boml.)	HRMS: 448,0520				
150.	4-metil-ciklohex-1-il	CF ₂ H	190–192	HRMS: 369,1341				
151.	4-klór-4-metil-ciklohex-1-il	CF ₂ H	197–199	HRMS: 403,0958				
152.	3,4-dibróm-4-metil-ciklohex-1-il	CF ₂ H	172–173					
153.	2-metoxi-ciklohex-1-il	CF ₂ H	177–179	HRMS: 386,1357				
154.	2-benzofuril	CF ₂ H	215–217	Szám.:	C 55,52	H 3,37	N 10,79	
				Tal.:	C 55,52	H 3,32	N 10,85	
155.	2,5-diklór-3-tienil	CF ₂ H	154–156	Szám.:	C 39,63	H 2,14	N 9,90	
				Tal.:	C 39,63	H 2,13	N 9,89	
156.	2-benzofuril	CF ₃	227–228	Szám.:	C 53,07	H 2,97	N 10,31	
				Tal.:	C 53,02	H 2,96	N 10,39	
157.	5-klór-2-tienil	CF ₃	161–165	HRMS: 406,9784				
158.	5-bróm-2-tienil	CF ₃	ND	Szám.:	C 37,18	H 2,01	N 9,29	Br 17,67
				Tal.:	C 37,25	H 1,93	N 9,45	Br 17,40
159.	5-indanil	CF ₃	118–120	Szám.:	C 56,01	H 3,96	N 10,31	
				Tal.:	C 56,02	H 4,06	N 10,22	
160.	5-metil-tien-2-il	CF ₃	188–190	Szám.:	C 46,51	H 3,12	N 10,85	
				Tal.:	C 46,17	H 3,10	N 10,75	
161.	2,3-dihydrobenzofuril	CF ₃	152–153	Szám.:	C 52,81	H 3,45	N 10,26	
				Tal.:	C 52,67	H 3,78	N 10,13	
162.	1-ciklohexenil	CF ₃	135–138	HRMS: 371,0918				
163.	6-tetrahidronaftil	CF ₃	143–145	Szám.:	C 57,00	H 4,31	N 9,97	
				Tal.:	C 56,72	H 4,27	N 9,90	
164.	3-benzotienil	CF ₃	164–165	Szám.:	C 51,06	H 2,86	N 9,92	
				Tal.:	C 50,96	H 2,73	N 9,78	
165.	3,4-dihydrobenzopiranil	CF ₃	ND	HRMS: 423,0855				
166.	sztiril	CF ₃	166–167	Szám.:	C 54,96	H 3,59	N 10,68	
				Tal.:	C 54,77	H 3,59	N 10,47	
167.	4-metil-1,3-benzodioxo1–6-il	CF ₃	ND	Szám.:	C 50,82	H 3,22	N 9,88	
				Tal.:	C 50,64	H 3,35	N 9,72	
168.	3-piridil	CF ₃	202–204	Szám.:	C 48,91	H 3,01	N 15,21	
				Tal.:	C 48,97	H 3,16	N 14,96	
169.	3,4-dihydrobenzotiopiranil	CF ₃	ND	Szám.:	C 51,95	H 3,67	N 9,56	
				Tal.:	C 51,98	H 3,78	N 9,48	

170. példa

4-[5-(1-Ciklohexil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(34) képletű vegyület]

A 142. példa szerinti 4-[5-(1-ciklohexenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid 0,31 g-ját (0,88 mmol) feloldottuk 15 ml etanolban, 10% palládiumot tartalmazó csontszenes palládiumot adtunk hozzá, majd a szuszpenziót szobahőmérsékleten kevertük 18,25 órán át 248×10^3 Pa hidrogénnyomás alatt. Ezután a reakcióelegyet celiten leszűrtük, és az etanol vákuumban elkülönítettük. Így fehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet metilén-klorid és izooktán elegyből átkristályosítottunk. Így 0,31 g (99%) cím szerinti terméket kaptunk 199–203 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6) 300 MHz: 8,05 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,60 (d, J=8,5 Hz, 2H); 6,69 (t, J=55,0 Hz, 1H); 6,47 (s, 1H); 5,02 (széles s, 2H); 2,67 (m, 1H); 1,71–1,88 (m, 5H); 1,24–1,43 (m, 5H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (acetone- d_6) 300 MHz: –112,86 (d).

171. példa

4-[5-(4-Klór-fenil)-3-hidroxi-metil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(35) képletű vegyület]

A 83. példa szerinti 4-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav 3,8 g-ját (10 mmol) és 100 ml tetrahidrofuránt szobahőmérsékleten kevertünk, miközben cseppenként hozzáadtunk 30 ml (30 mmol) 1,0 M borán-tetrahidrofurán komplexet. Az elegyet 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd az oldatot lehűtöttük és cseppenként metanol adtunk hozzá mindaddig, amíg a gázfejlődés meg nem szűnt. 100 ml etil-acetát hozzáadása után az elegyet egymást követően mostuk 1 N sósavoldattal, konyhasóoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel, majd magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és betöményítettük. Az így kapott terméket etanol és víz elegyből átkristályosítottuk. Így 2,6 g (71%) fehér, szilárd anyagot kaptunk 192–194 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/300 MHz) 7,81 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,46 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,42 (széles s, 2H); 7,40 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,26 (d, J=8,4 Hz, 2H); 6,63 (s, 1H); 5,35 (t, J=8,0 Hz, 1H); 4,50 (d, J=8,0 Hz, 2H).

Elemzési eredmény $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{SO}_2\text{Cl}$ -re:

számított: C %=52,82; H %=3,88; N %=11,55;
talált: C %=52,91; H %=3,88; N %=11,50.

172. példa

4-[5-Fenil-3-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(36) képletű vegyület]

4,0 g (100 mmol) nátrium-hidrid ásványi olajjal készített 60%-os diszperzióját 2×100 ml hexánnal mostuk, majd nitrogénáramban megszáritottuk. 300 ml dietil-étert, majd cseppenként 0,25 ml etanol és 4,0 ml (52 mmol) γ -butirolaktont adtunk hozzá. Az elegyet 10 °C hőmérsékletre lehűtöttük, és 40 ml dietil-éterben cseppenként 5,8 ml (50 mmol) acetofenont adtunk hozzá 1 óra alatt. Az elegyet 25 °C hőmérsékletre melegítettük fel, majd éjjelen át kevertük. Ezután 0 °C hőmérsékletre lehűtöttük, és 5 ml etanol, majd 100 ml 10%-os

vizes ammónium-szulfát-oldat hozzáadásával a reakciót leállítottuk. A szerves oldatot elkülönítettük, nátrium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 3,4 g kívánt diketont kaptunk olaj alakjában. 0,34 ml (4,2 mmol) piridint és 700 mg (3,4 mmol) diketont 3 ml metanolban hozzáadtunk 750 mg (3,4 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidroklorid 8 ml metanollal készített szuszpenziójához. Az elegyet 25 °C hőmérsékleten éjjelen át kevertük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk metilén-kloridban, és az oldatot 1 N sósavoldattal mostuk. A szerves oldatot elkülönítettük, megszáritottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként etil-acetátot használva. Így 435 mg kívánt pirazolszármarazékat kaptunk szilárd anyagként.

Elemzési eredmény $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ -re:

számított: C %=60,49; H %=5,36; N %=11,75;
talált: C %=60,22; H %=5,63; N %=11,54.

173. példa

4-[5-(4-Fluor-fenil)-3-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(37) képletű vegyület]

A 172. példában ismertetett eljárást követtük, azonban acetofenon helyett 4-fluor-acetofenont használtunk. Így a cím szerinti vegyületet kaptuk.

Elemzési eredmény $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}$ ·0,25 H_2O -ra:

számított: C %=56,90; H %=4,91; N %=11,05;
talált: C %=56,80; H %=4,67; N %=11,02.

174. példa

4-[4-(Amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol]-3-propánsav [(38) képletű vegyület]

0,64 ml 2,67 M Jones-reagens oldatot adtunk cseppenként a 173. példa szerinti 4-[5-(4-fluor-fenil)-3-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid 295 mg-jának (0,78 mmol) 8 ml acetonnal készített oldatához. Az elegyet 25 °C hőmérsékleten 2 órán át kevertük. Az oldatot leszűrtük és a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot etil-acetátban feloldottuk és vízzel háromszor mostuk. A szerves oldatot magnézium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. A maradék olajat dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítottuk. Így 149 mg kívánt savat kaptunk 180–182 °C olvadásponttal.

Elemzési eredmény $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}$ -re:

számított: C %=55,52; H %=4,14; N %=10,79;
talált: C %=55,47; H %=4,22; N %=10,50.

175. példa

4-(3-Izobutil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-benzolszulfonamid [(39) képletű vegyület]

1. lépés: 2,3-epoxi-5-metil-1-fenil-3-hexanon előállításá 2,0 g (10,6 mmol) 5-metil-1-fenil-1-hexén-3-on 15 ml etanollal és 5 ml acetonnal készített oldatához 2 ml 30%-os hidrogén-peroxid és 1,5 ml 4 N nátrium-hidroxid-oldat elegyét adtuk cseppenként, majd a reakcióelegyet 1–3 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten kevertük. 50 ml víz hozzáadása után a csapadékot le-

szűrtük és 40 °C hőmérsékleten vákuumban szárítottuk. Így 1,9 g epoxidot kaptunk fehér, szilárd anyagként.

Elemzési eredmény $C_{13}H_{16}O_2 \cdot 0,1 H_2O$ -ra:

számított: C %=75,77; H %=7,92;

talált: C %=75,47; H %=7,56.

2. lépés: 4-(3-izobutil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-benzolszulfonamid

Az 1. lépésben előállított 1,26 g (6,11 mmol) epoxidot és 1,38 g (6,17 mmol) 4-szulfonamido-fenilhidrazin-hidrokloridot 20 ml etanolban 0,5 ml ecetsavval elegyítettünk, majd az elegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Lehűlés után a reakciót 50 ml víz hozzáadásával leállítottuk. A vizes réteget 3×50 ml etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Hexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú eleggyel végzett flash-kromatográfiával 0,41 g (19%) cím szerinti terméket kaptunk fehér, szilárd anyagként.

Elemzési eredmény $C_{19}H_{21}N_3O_2S$ -re:

számított: C %=64,20; H %=5,96; N %=11,82;

talált: C %=64,31; H %=6,29; N %=11,73.

176. példa

Etil-3-[1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-ciano-2-propenoát [(40) képletű vegyület]

1. lépés: 4-[3-formil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítás

A 131. példa 3. lépésében előállított 1,1 g (3,3 mmol) alkohol 20 ml etil-acetáttal készített oldathoz 5 g (60 mmol) mangán-dioxidot adtunk, és az elegyet éjjelen át szobahőmérsékleten kevertük, majd celiten át leszűrtük. Az így kapott oldatot betöményítettük, aminek révén a nyers aldehidet kaptuk.

2. lépés: etil-3-[1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-ciano-2-propenoát előállítás

Az 1. lépésben kapott 1,2 g (3,6 mmol) aldehid 18 ml benzollal készített oldathoz 0,38 ml (3,6 mmol)

etil-ciano-acetátot, 50 mg (0,7 mmol) ammónium-acetátot és 0,17 ml (2,8 mmol) jégecetot adtunk. Az oldatot 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, lehűtöttük és megosztottuk víz és etil-acetát között. A szerves oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonátdal, vízzel és konyhasóoldattal mostuk. A szerves oldatot megszártítottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 40:60 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,0 g (66%) kívánt terméket kaptunk.

Elemzési eredmény $C_{21}H_{18}N_4O_4S$ -re:

számított: C %=59,82; H %=4,30; N %=13,22;

talált: C %=59,70; H %=4,29; N %=13,26.

177. példa

4-[5-(4-Klór-fenil)-3-[[[fenil-metoxi]-imino]-metil]-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(41) képletű vegyület]

A 176. példa 1. lépésében ismertetett módon előállított 220 mg (0,58 mmol) 4-[5-(4-klór-fenil)-3-formil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid 3 ml diklórmetánnal készített szuszpenziójához 0,12 ml (1,3 mmol) piridint és 110 mg (0,68 mmol) O-benzilhidroxil-amin-hidrokloridot adtunk, majd a reakcióelegyet 18 órán át kevertük. Az elegyet megosztottuk a 7-es pH-jú puffer és diklór-metán között, majd a szerves réteget vízzel mostuk, megszártítottuk és betöményítettük. Szilikagélen végzett flash-kromatográfiával (eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét használva) 151 mg (56%) cím szerinti vegyületet kaptunk 158–159 °C olvadásponttal.

Elemzési eredmény $C_{23}H_{19}N_4O_3S$ -re:

számított: C %=58,59; H %=4,17; N %=11,88;

talált: C %=58,43; H %=4,03; N %=11,85.

Az alábbi VIII. táblázatban felsorolt vegyületeket a 171–177. példákban ismertetett eljárásához hasonló módon állítottuk elő, a megfelelő kiindulási anyag felhasználásával.

VIII. táblázat
(Ih) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	A	R ²	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények			
				Szám.:	C	H	N
178.	H	-CH ₂ OH	183–184	HRMS: 329,0845			
179.	4-OCH ₃	-CH ₂ OH	140–142	Szám.:	C 56,81	H 4,77	N 11,69
				Tal.:	C 56,92	H 4,76	N 11,64
180.	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	-CH ₂ OH	191–193	HRMS: 427,0199			
181.	3-Cl, 4-OCH ₃	-CH ₂ OH	ND	Szám.:	C 51,84	H 4,09	N 10,67
					Cl 9,00	S 8,14	
				Tal.:	C 51,77	H 4,02	N 10,73
					Cl 9,11	S 8,03	
182.	4-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ OH	178–179				
183.	4-Cl	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	156–159				
184.	4-Cl	-CH ₂ CONH ₂	198–200				
185.	H	-CH ₃	ND	Szám.:	C 60,46	H 5,07	N 13,21
				Tal.:	C 60,48	H 4,95	N 13,19
186.	4-Cl	-CH ₂ CN	212–214	Szám.:	C 54,77	H 3,51	N 15,03
				Tal.:	C 54,94	H 3,61	N 14,88

187. példa

4-[4,5-Dihidro-3-(trifluor-metil)-1H-benz[g]indazol-1-il]-benzolszulfonamid [(42) képletű vegyület]

1. lépés: 2-trifluor-acetil-1-tetralon előállítás

Egy visszafolyató hűtővel, nitrogénbevezető nyílással és mágneses keverővel ellátott, 250 ml-es gömb-lombikba beadagoltunk 28,4 g (0,2 mol) etil-trifluor-acetátot és 75 ml dietil-étert. Az oldathoz 48 ml (0,21 mol) 25%-os metanolos nátrium-metoxid-oldatot, majd mintegy 5 perc alatt 29,2 g (0,2 mol) 1-tetralon 50 ml dietil-éterrel készített oldatát adtuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 14 órán át kevertük, majd 100 ml 3 N sósavoldattal hígítottuk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a szerves réteget 3 N sósavoldattal, majd konyhasóoldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot 70 ml forrásban levő vizes etanolban felvettük, majd szobahőmérsékletre lehűtöttük. Ekkor 2-trifluor-acetil-1-tetralon-kristályok képződtek, amelyeket szűréssel elkülönítettünk és levegőn szárítottunk. Így 32 g (81%) tiszta vegyületet kaptunk 48–49 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,8 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 7,2 (d, J=3,0 Hz, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,98 (m, 1H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ –72,0.

EI GC-MS M+=242.

2. lépés: 4-[4,5-dihidro-3-(trifluor-metil)-1H-benz[g]indazol-1-il]-benzolszulfonamid

Egy visszafolyató hűtővel, nitrogénbevezető nyílással és mágneses keverővel felszerelt, 100 ml-es gömb-lombikba 1,21 g (5,0 mmol) 2-trifluor-acetil-1-tetralont, 1,12 g (5,0 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot és 25 ml abszolút etanolt adagoltunk be. Az oldatot 15 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot etil-acetátban feloldottuk, majd vízzel és konyhasóoldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot etil-acetát és izooktán elegyből átkristályosítottuk. Így 1,40 g (71%) tiszta terméket kaptunk 257–258 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 4:1) δ 2,7 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 6,6 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,92 (m, 2H).

5

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ –62,5.

FAB-MS M+H=394.

188. példa

4-[4,5-Dihidro-7-metil-3-(trifluor-metil)-1H-benz[g]indazol-1-il]-benzolszulfonamid [(43) képletű vegyület]

1. lépés: 6-metil-2-(trifluor-acetil)-tetralon előállítás

5,33 g (37,5 mmol) etil-trifluor-acetátot feloldottunk 50 ml dietil-éterben, majd 9,92 g (45,9 mmol) nátrium-metoxid 25%-os metanolos oldatával kezeltük. Ezután 5,94 g (37,1 mmol) 6-metil-tetralont adtunk az elegyhez, és szobahőmérsékleten 6,1 órán át kevertük. Ezután 20 ml 3 N sósavoldattal kezeltük. A szerves réteget elválasztottuk, konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így 8,09 g barna olajat kaptunk, amelyet további tisztítás nélkül használtunk fel a következő lépésben.

2. lépés: 4-[4,5-dihidro-7-metil-3-(trifluor-metil)-1H-benz[g]indazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítás

1,80 g (8,0 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk az 1. lépésben kapott diketon 1,86 g mennyiségének (7,3 mmol) 10 ml etanollal készített kevert oldatához. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraltuk és kevertük 14,8 órán át, majd lehűtöttük és leszűrtük. A szűrletet vákuumban betöményítettük, etil-acetátban feloldottuk, vízzel és konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban ismét betöményítettük. Így 1,90 g (64%) pirazolszármazékot kaptunk barna, szilárd anyagként, 215–218 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (acetone-d₆) 300 MHz: 8,10 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,24 (s, 1H); 6,92 (d, 1H); 6,79 (széles s, 2H); 6,88 (d, 1H); 3,02 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 2,30 (s, 3H).

¹⁹F-NMR (acetone-d₆) 282 MHz –62,46 (s).

Nagy felbontású tömegspektrum C₁₉H₁₇F₃N₃O₂S-re: számított: 408,0994.

talált: 408,0989.

Az alábbi IX. táblázatban felsorolt vegyületeket a 187. és 188. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő, a kiindulási észter megfelelő megválasztásával.

45

IX. táblázat
(II) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ²	R ⁶	Olvadáspont (°C)	Analízis
189.	–CHF ₂	6-OCH ₃	275–277	HRMS: 405,0961
190.	–CHF ₂	7-CH ₃	240–241	HRMS: 390,1122
191.	–CF ₃	6,8-CH ₃	284–288	HRMS: 422,1089
192.	–CF ₃	7-OCH ₃	277–278	HRMS: 423,0838
193.	–CF ₃	7,8-OCH ₃	269–275	HRMS: 453,1011
194.	–CHF ₂	7-OCH ₃	256–257	
195.	–CO ₂ CH ₃	7-OCH ₃	274–276	HRMS: 414,1117

196. példa

4-[4,5-Dihidro-3-(trifluor-metil)-1H-tieno[3,2-g]-indazol-1-il]-benzolszulfonamid [(44) képletű vegyület]

1. lépés: 4-keto-4,5,6,7-tetrahidrotianaftén előállítása

28,42 g (167 mmol) 4-(2-tienil)-vajsavat, 30 ml ecetsavanhidridet és 0,6 ml foszforsavat adagoltunk be egy gömblombikba, majd 3,2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet 100 ml vízbe öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk, konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így 22,60 g barna olajat kaptunk, amelyet vákuumdesztillációnak vetettünk alá (129 Pa, 107–115 °C). Így 13,08 g (51%) fehér, szilárd anyagot kaptunk 34–40 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) 300 MHz 7,29 (d, J=5,2 Hz, 1H); 6,99 (d, J=5,2 Hz, 1H); 2,95 (t, J=6,0 Hz, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,13 (m, 2H); M + H=153.

2. lépés: 4-keto-4,5,6,7-tetrahidro-5-(trifluor-acetil)-tianaftén előállítása

11,81 g (83,1 mmol) etil-trifluor-acetátot feloldottunk 50 ml dietil-éterben, majd 18,35 g (84,9 mmol) nátrium-metoxid 50 ml 25%-os metanolos oldatával kezeltük. Ezután az első lépésben kapott 12,57 g (82,6 mmol) 4-keto-4,5,6,7-tetrahidrotianaftén 25 ml dietil-éteres oldatát adtuk a reakcióelegyhez, amelyet 69,4 órán át szobahőmérsékleten kevertünk, majd 40 ml 3 N sósavoldattal kezeltünk. A szerves réteget elkülönítettük, konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így barna, szilárd anyagot kaptunk, amelyet éter és hexán elegyből átkristályosítottunk. Így 10,77 g (52%) diketont kaptunk barna tűk alakjában, 54–64 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃) 300 MHz 15,80 (s, 1H); 7,41 (d, J=5,2 Hz, 1H); 7,17 (d, J=5,2 Hz, 1H); 3,04 (m, 2H); 2,91 (m, 2H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) 282 MHz –70,37 (s).

M + H=249.

3. lépés: 4-[4,5-dihidro-3-(trifluor-metil)-1H-tieno[3,2-g]-indazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

2,36 g (10,6 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk a 2. lépésben kapott 2,24 g (9,0 mmol) diketont 20 ml etanollal készített kevert oldathoz. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraltuk és kevertük 14,7 órán át, majd leszűrtük és etanolal, ezt követően pedig vízzel mostuk. Így 2,69 g (75%) kívánt pirazolt kaptunk fehér, szilárd anyag alakjában, 288–290 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (acetone-d₆) 300 MHz 8,12 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,83 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,27 (d, J=5,2 Hz, 1H); 6,81 (széles s, 2H); 6,59 (s, J=5,4 Hz, 1H); 3,18 (m, 2H); 3,01 (m, 2H).

¹⁹F-NMR (acetone-d₆) 282 MHz –62,46 (s).

Nagy felbontású tömegspektrum C₁₆H₁₂F₃N₃O₂S₂-re:

számított: 399,0323.

talált: 399,0280.

197. példa

4-[5-(4-Klór-fenil)-4-klór-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(45) képletű vegyület]

1. lépés: 3-[4-(klór)-fenil]-propán-1,3-dion előállítása

8,15 g (0,11 mol) etil-formiátot és 15,4 g (0,1 mol) 4'-klór-acetofenont kevertünk szobahőmérsékleten 150 ml dietil-éterben. Cseppenként hozzáadtunk 23,77 g (0,11 mol) 25%-os nátrium-metoxidot. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át kevertük, majd 150 ml 1 N sósavoldattal kezeltük. A fázisokat elkülönítettük, és az éteres oldatot konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Így 18,3 g sárga olajat kaptunk. Az így kapott nyerselegyet közvetlenül, tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

2. lépés: 4-[5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

Az 1. lépésből származó 18,3 g (0,1 mol) 3-[4-(klór)-fenil]-propán-1,3-diont és 22,4 g (0,1 mol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot feloldottunk 150 ml abszolút etanolban, majd 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Az oldatot szobahőmérsékletre lehűtöttük, 100 ml vízzel hígítottuk és állni hagytuk, aminek eredményeként pirazolkristályok képződtek, amelyeket szűréssel elkülönítettünk. Így 8,4 g (25%) fehér, szilárd anyagot kaptunk, 185–187 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (CDCl₃/300 MHz) 7,89 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,76 (d, J=1,8 Hz, 1H); 7,43 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,34 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,17 (d, J=8,7 Hz, 2H); 6,53 (d, J=1,8 Hz, 1H); 4,93 (széles s, 2H).

Elemzési eredmény C₁₅H₁₂N₃SO₂Cl-ra:

számított: C%=53,97; H%=3,62; N%=12,59;

talált: C%=54,08; H%=3,57; N%=12,64.

3. lépés: 4-[5-(4-klór-fenil)-4-klór-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A 2. lépésben kapott 3,0 g (9 mmol) 4-[5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot 50 ml ecetsavban feloldottuk, majd cseppenként hozzáadtunk 9 ml 1 M klórt ecetsavban. Az elegyet 16 órán át kevertük, majd lassan telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk hozzá, amíg pH-mérő papírral mérve kémhatása semlegessé nem vált. Ezután az elegyet 3×50 ml etil-acetáttal extraháltuk, az extraktumokat egyesítettük és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és betöményítettük. Az így kapott terméket izopropanolból átkristályosítottuk, aminek révén 2,6 g (78%) fehér, szilárd anyagot kaptunk 168–171 °C olvadásponttal (bomlás).

¹H-NMR (DMSO-D₆/300 MHz) 8,08 (s, 1H); 7,83 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,55 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,46 (széles s, 2H); 7,44 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,35 (d, J=8,7 Hz, 2H).

Elemzési eredmény C₁₅H₁₁N₃SO₂Cl₂-ra:

számított: C%=48,93; H%=3,01; N%=11,41;

talált: C%=49,01; H%=2,97; N%=11,41.

198. példa

4-(4-Fluor-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-benzolszulfonamid [(46) képletű vegyület]

1. lépés: 2-fluor-acetofenon előállítása

2,5 g (18,4 mmol) 2-hidroxi-acetofenon 100 ml diklór-metánnal készített, –78 °C hőmérsékletű oldatá-

hoz 10 g trifluor-metilszulfonil-savanhidridet (triflikanhidridet), majd 4,1 ml (35,4 mmol) 2,6-lutidint adtunk, és a reakcióelegyet 50 percen át $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten kevertük. Ezután az elegyet diklór-metánba és vízbe öntöttük, majd a diklór-metános réteget elkülönítettük, konyhasóoldattal mostuk, nátrium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Így őszibarack színű, szilárd anyagot kaptunk. A nyers triflát 100 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához 35 ml 1 N tetrahydrofurános tetrabutil-ammonium-fluorid-oldatot adtunk. Az elegyet 15 percen át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, lehűtöttük, majd dietil-éterbe és vízbe öntöttük. Az éteres réteget elkülönítettük, konyhasóoldattal mostuk, nátrium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Szilikagélen végzett flash-kromatográfiával 0,852 g (33,5%) α -fluor-ke-ton-t kaptunk, eluálószerként hexán és etil-acetát 20:1 térfogatarányú elegyét használva.

2. lépés: 4-(4-fluor-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-benzolszulfonamid előállítása

200 mg (1,45 mmol) 2-fluor-acetofenon 2 ml dimetilformamid – dimetil-acetállal készített oldatát 18 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet lehűtöttük és betöményítettük. Így a nyers enamino-ke-ton-t kaptunk, amelyet további tisztítás nélkül 0,34 g (1,52 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloriddal kezeltünk 10 ml etanolban 17 órán át, visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet lehűtöttük, leszűrtük és a szűrletet betöményítettük. Így egy sárga, gumyszerű anyagot kaptunk, amelyet flash-kromatográfiával tisztítottunk, hexán és etil-acetát 5:1→2:1 gradiensét használva. Így 0,11 g sárga, szilárd anyagot kaptunk, amelyből éter és hexán elegyből végzett átkristályosítással halványsárga, szilárd terméket kaptunk $194\text{--}194,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ olvadásponttal.

Elemzési eredmény $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_4 \cdot 0,2\text{ H}_2\text{O}$ -ra:

számított: C % = 56,14; H % = 3,89; N % = 13,09;
talált: C % = 55,99; H % = 3,65; N % = 12,92.

199. példa

4-[5-(4-Klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-4-klór-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(47) képletű vegyület]

Egy visszafolyató hűtővel, gázdiszpergáló csővel és mágneses keverővel felszerelt, 100 ml-es háromnyakú gömblombikba az 1. példa szerinti 4-[5-(4-klór-fenil)-3-trifluor-metil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidból 500 mg-ot (1,2 mmol) és 50 ml jégecetet adagoltunk be. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertük, és 15 percen át klórgázárammal kezeltük. Ezután az oldatot szobahőmérsékleten 1,25 órán át kevertük, majd 100 ml vízzel hígítottuk. Az oldatot háromszor extraháltuk dietil-éterrel, és az egyesített éteres fázisokat konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, leszűrtük és vákuumban betöményítettük. Így egy fehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet dietil-éter és petroléter elegyből átkristályosítottunk. Így 390 mg (75%) 4-[5-(4-klór-fenil)-4-klór-3-trifluor-metil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamidot kaptunk $180\text{--}182\text{ }^{\circ}\text{C}$ olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 7,97 (d, $J=6,6\text{ Hz}$, 2H); 7,49 (d, $J=6,3\text{ Hz}$, 2H); 7,45 (d, $J=6,3\text{ Hz}$, 2H); 7,25 (d, $J=6,6\text{ Hz}$, 2H); 5,78 (széles s, 2H).

200. példa

4-[4-Fluor-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(48) képletű vegyület]

1. lépés: 4,4,4-trifluor-1-fenil-bután-1,3-dion előállítása

A 198. példa 1. lépésében kapott 0,48 g (3,4 mmol) 2-fluor-acetofenon 25 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 4 ml 1 N lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot adtunk, majd az elegyet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 45 percen át kevertük. 0,65 ml (5,7 mmol) 1-(trifluor-acetil)-imidazolt adtunk hozzá, majd az elegyet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 30 percen át, ezt követően pedig $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on további 30 percen át kevertük. Az elegyhez 0,5 N sósavoldatot adtunk, éterbe és vízbe öntöttük, majd az éteres réteget elkülönítettük, konyhasóoldattal mostuk, nátrium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatográfiával tisztítottuk, hexán és etil-acetát elegyével 10:1→4:1 gradienselúciót végezve. Így 0,34 g (43%) 1,3-diketont kaptunk.

2. lépés: 4-[4-fluor-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

Az 1. lépésben kapott 0,34 g (1,45 mmol) diketont 0,35 g (1,56 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloriddal kezeltük 15 ml etanolban 15 órán át, visszafolyató hűtő alatt forralva. Az elegyet lehűtöttük, leszűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. Így sárga, gumyszerű anyagot kaptunk, amelyet flash-kromatográfiával tisztítottunk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,28 g sárga, szilárd anyagot kaptunk, amelyet diklór-metán és hexán elegyből átkristályosítottunk. Így halványsárga, szilárd terméket kaptunk.

Elemzési eredmény $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_4$ -re:

számított: C % = 49,87; H % = 2,88; N % = 10,90;
talált: C % = 49,79; H % = 2,88; N % = 10,81.

201. példa

4-[4-Metil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(49) képletű vegyület]

1. lépés: 2-metil-1-fenil-4,4,4-trifluor-bután-1,3-dion előállítása

965 mg (7,2 mmol) propiofenon 20 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 7,9 ml nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid 7,9 ml 1 N tetrahydrofurános oldatát adtuk. Az oldatot 0,5 órán át $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tartottuk, majd 1 óra alatt $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítettük fel. Ezután az oldatot ismét $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hűtöttük le, és 4 ml tetrahydrofuránban 1,5 g (9,1 mmol) 1-(trifluor-acetil)-imidazolt adtunk hozzá egy kanülön keresztül. Az oldatot szobahőmérsékletre felmelegítettük és éjjelen át kevertük. Az elegyet megosztottuk 1 N sósavoldat és éter között. A szerves oldatot nátrium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Így 1,9 g nyers diketont kaptunk.

2. lépés: 4-[4-metil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

Az 1. lépésben kapott diketont 25 ml abszolút etanolban feloldottuk, majd 2,0 g (9,0 mmol) 4-szulfonamido-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk hozzá. Az elegyet 19 órán át visszafolyató hűtő alatt for-

raltuk. Az illó alkotórészeket vákuumban eltávolítottuk, majd a maradékot etil-acetátban feloldottuk. A szerves oldatot vízzel és konyhasóoldattal mostuk, megszártottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélén kromatografáltuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,52 g (49%) cím szerinti vegyületet kaptunk, 145–146 °C olvadásponttal.

Elemzési eredmény $C_{17}H_{14}N_3O_2SF_3$ -ra:

számított: C %=53,54; H %=3,70; N %=11,01;

talált: C %=53,41; H %=3,66; N %=10,92.

202. példa

4-[4-Etil-5-(3-metil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(50) képletű vegyület]

1. lépés: 4-metoxi-3-metil-butiropfenon előállítása

10,3 g (77,2 mmol) alumínium-klorid 40 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadtuk 5,0 ml (35,3 mmol) 2-metil-anizol és 5,8 ml (35,3 mmol) vajsavanhidrid oldatát. A reakcióoldatot 0 °C hőmérsékleten tartottuk 2 órán át, majd szobahőmérsékletre felmelegítettük és éjjelen át kevertük. Ezután az oldatot 9 ml tömény sósav és 80 ml vizes jég elegyéhez öntöttük. Az elegyet diklór-metánnal extraháltuk, és a szerves réteget 2 N nátrium-hidroxid-oldattal és konyhasóoldattal mostuk, megszártottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélén kromatografáltuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 5,2 g (77%) kívánt terméket kaptunk.

2. és 3. lépés: 4-[4-etil-5-(3-metil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. lépésben kapott butiropfenonból állítottuk elő, a 201. példa 1. és 2. lépésében ismertetett eljárást használva; olvadáspont: 135–136 °C.

Elemzési eredmény $C_{20}H_{20}N_3O_3SF_3$ -ra:

számított: C %=54,66; H %=4,59; N %=9,56;

talált: C %=54,11; H %=4,38; N %=9,43.

203. példa

4-[4-Ciklopropil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(51) képletű vegyület]

1. lépés: 2-ciklopropil-acetofenon előállítása

1,8 g (37,0 mmol) nátrium-cianid 20 ml dimetil-szulfoxidtal készített szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 5,0 g (37,0 mmol) (bróm-metil)-ciklopropánt. A hozzáadást olyan sebességgel végeztük, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 60 °C-on maradjon. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 15 percen át 80 °C-on melegítettük, majd az elegyet lehűtöttük és megosztottuk dietil-éter és víz között. A szerves oldatot 1 N sósavoldattal és vízzel mostuk, megszártottuk és betöményítettük. A maradékot 5 ml dietil-éterben feloldottuk, majd hozzáadtuk fenil-magnézium-bromid 25 ml 3 M dietil-éteres oldatához 20 ml dietil-éterben és 25 ml benzolban. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át ke-

vertük, majd 1 N sósavoldatba öntöttük, és 1,5 órán át kevertük. A szerves oldatot elkülönítettük, és a vizes oldatot diklór-metánnal extraháltuk. A szerves oldatot megszártottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélén kromatografáltuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 2,0 g (34%) kívánt terméket kaptunk.

2. és 3. lépés: 4-[4-ciklopropil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. lépésben kapott acetofenonból állítottuk elő a 201. példa 1. és 2. lépésében ismertetett eljárással; olvadáspont: 173–174 °C.

Elemzési eredmény $C_{19}H_{16}N_3O_2SF_3$ -ra:

számított: C %=56,01; H %=3,96; N %=10,31;

talált: C %=55,85; H %=3,78; N %=10,19.

204. példa

4-[4-(Hidroxi-metil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid [(52) képletű vegyület]

1. lépés: 4-[4-bróm-metil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A 201. példában előállított 4-[4-metil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid 500 mg-jának (1,3 mmol) 9 ml szén-tetrakloriddal és 4 ml benzollal készített oldatához 285 mg (1,6 mmol) N-bróm-szukcinimidet adtunk. A reakcióelegyet napfénylámpával 3,5 órán át besugároztuk, majd megosztottuk diklór-metán és víz között. A szerves oldatot megszártottuk és betöményítettük. Így 412 mg (69%) kívánt terméket kaptunk.

2. lépés: 4-[4-formil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

Az 1. lépésben kapott vegyület 362 mg-ját (0,79 mmol) feloldottuk 7 ml dimetil-szulfoxidban, és az így kapott oldathoz 0,14 ml (1,0 mmol) kollidint adtunk. Az oldatot 3 órán át 120 °C hőmérsékleten melegítettük, majd éjjelen át szobahőmérsékleten tartottuk. Az oldatot ezután megosztottuk etil-acetát és víz között, és a szerves oldatot vízzel mostuk, megszártottuk és betöményítettük. A maradékot hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével kromatografáltuk. Így 205 mg (66%) kívánt terméket kaptunk.

3. lépés: 4-[4-hidroxi-metil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid előállítása

A 2. lépésben kapott aldehid 165 mg-jának (0,41 mmol) 3,5 ml metanollal készített oldatához 0 °C hőmérsékleten 16 mg (0,41 mmol) nátrium-bór-hidridet adtunk. A reakcióoldatot 2,5 órán át 0 °C hőmérsékleten tartottuk, majd a reakciót 3 ml vizes 1 M kálium-hidrogén-szulfát-oldat hozzáadásával leállítottuk. Az elegyet diklór-metánnal extraháltuk, majd a szerves oldatot megszártottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélén kromatografáltuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 36 mg (46%) kívánt terméket kaptunk, 179–180 °C olvadásponttal.

1H -NMR d 7,91 (m, 2H); 7,53–7,40 (m, 5H); 6,75 (s, 2H); 4,53 (d, 2H, J=5,0 Hz); 4,30 (t, 1H, J=5,0 Hz).

205. példa

4-(4-Klór-3-izobutil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)-benzolszulfonamid [(53) képletű vegyület]

A 175. példa szerint előállított pirazolszármazék 0,15 g-jának (0,42 mmol) 10 ml diklór-metánnal készített oldatához szobahőmérsékleten lassan szulfuril-klorid-felesleget adtunk, majd a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakciót vízzel leállítottuk, és a vizes réteget metilén-kloriddal háromszor extraháltuk. Az egyesített szerves rétegeket magnézium-szulfát fölött szárítottuk és betöményített-

tük. Így egy olajat kaptunk, amelyet szilikagélen végzett flash-kromatográfiával tisztítottunk, eluálószerként hexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használva.

5 Így a kívánt terméket kaptuk.

HRMS m/z 389,0970 (a C₁₉H₂₀ClN₃SO₂ képletre számítva: 389,0965).

10 Az alábbi X. táblázatban felsorolt vegyületeket a 197–205. példákban ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő, a kiindulási anyagok megfelelő megválasztásával.

X. táblázat
(Ij) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ³	R ²	A	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények				
					Szám.:	C	H	N	
206.	Cl	H	4-F	175–178	Szám.:	C 51,22	H 3,15	N 11,94	
					Tal.:	C 51,43	H 3,10	N 11,82	
207.	Br	H	4-Cl	209–210	Szám.:	C 43,66	H 2,69	N 10,18	
					Tal.:	C 43,74	H 2,70	N 10,23	
208.	Cl	H	H	172–174	Szám.:	C 53,98	H 3,62	N 12,59	Cl 10,62
						S 9,60			
					Tal.:	C 54,17	H 3,64	N 12,45	Cl 10,46
						S 9,42			
209.	Cl	H	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	211–212	Szám.:	C 44,41	H 2,80	N 9,71	
					Tal.:	C 44,72	H 3,04	N 9,72	
210.	Br	H	4-CH ₃	ND	HRMS: 391,0003				
211.	Cl	H	4-CH ₃	160–163	Szám.:	C 55,25	H 4,06	N 12,08	
					Tal.:	C 55,06	H 4,03	N 12,02	
212.	Cl	H	3-Cl, 4-OCH ₃	ND	Szám.:	C 48,25	H 3,29	N 10,55	Cl 17,80
						S 8,05			
					Tal.:	C 48,10	H 3,31	N 10,52	Cl 17,70
						S 7,98			
213.	Cl	H	4-OCH ₃	155–156	Szám.:	C 52,82	H 3,88	N 11,55	
					Tal.:	C 52,18	H 3,93	N 11,41	
214.	Br	H	4-OCH ₃	130–132					
215.	CN	H	4-OCH ₃	216–219	HRMS: 355,0860				
216.	Cl	H	3,5-di-F, 4-OCH ₃	198–199	Szám.:	C 48,07	H 3,03	N 10,51	
					Tal.:	C 48,45	H 3,55	N 10,10	
217.	SO ₂ CH ₃	H	Cl	182–185	Szám.:	C 46,66	H 3,43	N 10,20	
					Tal.:	C 46,57	H 3,49	N 10,39	
218.	C ₂ H ₅	CF ₃	H	177–178	Szám.:	C 54,68	H 4,08	N 10,62	
					Tal.:	C 54,61	H 4,10	N 10,54	
219.	CH ₃	CF ₃	4-OCH ₃	158–159	Szám.:	C 52,55	H 3,92	N 10,21	
					Tal.:	C 52,27	H 4,00	N 10,16	
220.	CH ₃	CF ₃	4-Cl	154–155	Szám.:	C 49,10	H 3,15	N 10,10	
					Tal.:	C 49,05	H 3,02	N 9,96	
221.	CH ₃	CF ₃	4-F	103–104	Szám.:	C 51,13	H 3,28	N 10,52	
					Tal.:	C 51,09	H 3,26	N 10,34	

X. táblázat (folytatás)

A példa sorszáma	R ³	R ²	A	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények				
					Szám.:	C	H	N	
222.	C ₂ H ₅	CF ₃	4-Cl	ND	Szám.:	C 50,30	H 3,52	N 9,77	
					Tal.:	C 50,40	H 3,51	N 9,72	
223.	CH ₃	CF ₃	4-CH ₃	144-145	Szám.:	C 54,68	H 4,08	N 10,62	
					Tal.:	C 54,38	H 3,87	N 10,31	
224.	C ₂ H ₅	CF ₃	4-CH ₃	142-143	Szám.:	C 55,74	H 4,43	N 10,26	
					Tal.:	C 55,60	H 4,37	N 10,17	
225.	C ₂ H ₅	CF ₃	4-OCH ₃	160-161	Szám.:	C 53,64	H 4,26	N 9,87	
					Tal.:	C 53,55	H 4,23	N 9,65	
226.	C ₂ H ₅	CF ₃	3-F, 4-OCH ₃	156-157	Szám.:	C 51,46	H 3,86	N 9,47	
					Tal.:	C 51,27	H 3,75	N 9,33	
227.	Br	CHF ₂	4-Cl	224-226	Szám.:	C 41,53	H 2,40	N 9,08	
					Tal.:	C 41,50	H 2,38	N 9,00	
228.	Cl	CHF ₂	3,5-di-Cl, 4-OCH ₃	92-102 (boml.)	Szám.:	C 42,30	H 2,51	N 8,70	
					Tal.:	C 42,50	H 2,67	N 8,56	
229.	Cl	CHF ₂	H	174-176	Szám.:	C 50,07	H 3,15	N 10,95	
					Tal.:	C 50,07	H 3,18	N 10,98	
230.	Br	CHF ₂	H	184-186	Szám.:	C 44,87	H 2,82	N 9,81	
					Tal.:	C 44,98	H 2,81	N 9,64	
231.	Cl	CHF ₂	4-OCH ₃	171-172	HRMS: 413,0351				
232.	Cl	CN	H	174-177 (szublimál)	Szám.:	C 53,56	H 3,09	N 15,61	Cl 9,98
						S 8,94			
					Tal.:	C 53,81	H 3,18	N 15,43	Cl 9,78
						S 8,91			
233.	Cl	CN	4-Cl	ND	Szám.:	C 48,87	H 2,56	N 14,25	Cl 18,03
						S 8,15			
					Tal.:	C 48,99	H 2,55	N 14,30	Cl 17,96
						S 8,08			
234.	Cl	CN	4-F	ND	Szám.:	C 51,00	H 2,68	N 14,87	Cl 9,41
						S 8,51			
					Tal.:	C 51,19	H 2,73	N 14,98	Cl 9,22
						S 8,56			
235.	Br	CN	4-F	ND	Szám.:	C 45,62	H 2,39	N 13,30	Br 18,97
						S 7,61			
					Tal.:	C 45,51	H 2,36	N 13,21	Br 19,09
						S 7,51			
236.	Br	CN	H	ND	Szám.:	C 47,66	H 2,75	N 13,89	Br 19,81
						S 7,95			
					Tal.:	C 47,62	H 2,77	N 13,77	Br 19,74
						S 8,04			
237.	Br	CO ₂ C ₂ H ₅	4-Cl	ND	HRMS: 482,9707				
238.	Cl	CO ₂ CH ₃	H	ND	HRMS: 342,0495				
239.	Cl	CO ₂ CH ₃	4-Cl	ND	HRMS: 426,0128				

X. táblázat (folytatás)

A példa sorszáma	R ³	R ²	A	Olvadáspont (°C)	Elemzési eredmények				
240.	Cl	CO ₂ C ₂ H ₅	4-Cl	ND	HRMS: 440,0207				
241.	Cl	CO ₂ CH ₃	4-F	ND	HRMS: 410,0391				
242.	Br	CO ₂ CH ₃	4-F	ND	HRMS: 453,9880				
243.	Cl	CO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ , 3-Cl	ND	Szám.:	C 47,38	H 3,31	N 9,21	Cl 15,54
						S 7,03			
					Tal.:	C 47,10	H 3,26	N 9,01	Cl 15,74
						S 6,92			
244.	Cl	CO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ , 3,5-di-Cl	198-199	Szám.:	C 44,06	H 2,88	N 8,56	
					Tal.:	C 43,59	H 2,77	N 8,44	
245.	Cl	CO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ , 3-Br	ND	Szám.:	C 43,18	H 3,02	N 8,39	S 6,40
					Tal.:	C 43,25	H 2,97	N 8,40	S 6,59
246.	Cl	CONH ₂	H	ND	HRMS: 377,0539				
247.	Cl	CONH ₂	4-Cl	ND	HRMS: 411,0115				
248.	Cl	CONH ₂	4-F	ND	HRMS: 395,0397				
249.	Br	CONH ₂	4-F	ND	Szám.:	C 43,75	H 2,75	N 12,75	Br 18,19
						S 7,30			
					Tal.:	C 43,65	H 2,78	N 12,66	Br 18,13
						S 7,21			
250.	Br	CONH ₂	H	ND	HRMS: 419,9920				
251.	Cl	CO ₂ H	H	ND	HRMS: 377,0249				
252.	Cl	CO ₂ H	4-Cl	ND	Szám.:	C 46,62	H 2,69	N 10,19	Cl 17,20
						S 7,78			
					Tal.:	C 46,59	H 2,68	N 10,21	Cl 17,25
						S 7,73			
253.	Cl	CO ₂ H	4-OCH ₃ , 3,5-di-Cl	220 (bomlik)	Szám.:	C 42,83	H 2,54	N 8,81	
					Tal.:	C 43,65	H 2,52	N 8,78	
254.	Cl	CH ₃	H	ND	Szám.:	C 55,25	H 4,06	N 12,08	
					Tal.:	C 55,24	H 4,26	N 12,17	
255.	Cl	CH ₂ OH	H	195-197	HRMS: 363,0431				
256.	Cl	CH ₂ OH	4-Cl	203-204	Szám.:	C 48,25	H 3,29	N 10,55	
					Tal.:	C 48,36	H 3,27	N 10,50	
257.	Cl	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	4-Cl	212-214	Szám.:	C 49,10	H 3,43	N 9,54	
					Tal.:	C 49,23	H 3,45	N 9,49	
258.	OCH ₃	CF ₃	H	137-138	Szám.:	C 51,38	H 3,55	N 10,57	
					Tal.:	C 51,40	H 3,47	N 10,47	

259. példa

4-[4-Klór-3-ciano-5-[4-(fluor)-fenil]-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetil-amino)-metilén]-benzolszulfonamid [(54) képletű vegyület]

A 234. példa szerinti tisztítási eljárásban használt eluálószer polaritását olyan módon megnövelve, hogy az etil-acetát mennyisége 60 térfogat%-ra növekszik, a megfelelő frakciók betöményítésekor 0,485 g (15%) 4-

[4-klór-3-ciano-5-[4-(fluor)-fenil]-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetil-amino)-metilén]-benzolszulfonamidot kaptunk. Nagy felbontású tömegspektrum (MLI+)

számított: 438,0779;

talált: 438,0714.

Elemzési eredmény C₁₉H₁₅N₅O₂FCIS-re:

Számított: C %=52,84; H %=3,50; N %=16,22;

Cl %=8,21; S %=7,42;

Talált: C %=52,76; H %=3,52; N %=16,12;
Cl %=8,11; S %=7,35.

260. példa

4-[4-Bróm-3-ciano-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-N-
[(dimetil-amino)-metilén]-benzolszulfonamid [(55)
képletű vegyület]

Hasonló módon különítettünk el a 235. példa sze-
rinti tisztításból 0,153 g (28%) 4-[4-bróm-3-ciano-5-
fenil-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetil-amino)-metilén]-
benzolszulfonamidot.

Nagy felbontású tömegspektrum (M+)

számított: 457,0208;

talált: 457,0157.

Elemzési eredmény C₁₉H₁₆N₅O₂BrS-re:

Számított: C %=49,79; H %=3,52; N %=15,28;
Br %=17,43; S %=6,99;

Talált: C %=49,85; H %=3,56; N %=15,10;
Br %=17,52; S %=6,87.

261. példa

4-[1-(4-Fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-5-il]-
benzolszulfonamid

1. lépés: N,N-bisz(4-metoxi-benzil)-4-(amino-
szulfonil)-acetofenon előállítás

2,0 g (9,0 mmol) 4-(amino-szulfonil)-acetofenon
25 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához 450 mg
(19,0 mmol) nátrium-hidridet adtunk. A reakcióelegyet
45 percen át kevertük, majd 3,5 g (19,0 mmol) 4-
metoxi-benzil-bromid 5 ml dimetil-szulfoxiddal készített
oldatát adtuk hozzá kanülön keresztül. Az elegyet szob-
ahőmérsékleten 24 órán át kevertük, majd megosztot-
tuk etil-acetát és pH=7-es pufferoldat között. A vizes ol-
datot etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatot
magnézium-szulfát fölött megszáritottuk és betöményít-
tettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk,
eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú
elegyét használva. Így 815 mg (21%) kívánt terméket
kaptunk.

2. lépés: N,N-bisz(4-metoxi-benzil)-4-[1-(4-fluor-fenil)-
3-trifluor-metil-1H-pirazol-5-il]-benzolszulfonamid
előállítás

0,2 ml 25%-os metanolos nátrium-metoxid-oldathoz
75 mg (0,53 mmol) etil-trifluor-acetátot adtunk, majd
hozzáadtuk az 1. lépésben kapott védett acetofenon
235 mg-ját (0,53 mmol) is. 0,5 ml tetrahydrofuran hoz-
záadása után a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató
hűtő alatt forraltuk, majd éjjelen át szobahőmérsékle-
ten kevertük. Az elegyet megosztottuk dietil-éter és 1 N
sósavoldat között. A szerves oldatot megszáritottuk és
betöményítettük. Így 279 mg nyers diketont kaptunk,
amelyet 2,5 ml abszolút etanollal hígítottunk. Az így ka-
pott zagyhoz 49 mg (0,62 mmol) piridint és 80 mg
(0,50 mmol) 4-fluor-fenil-hidrazin-hidrokloridot adtunk.
Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át kevertük,
majd vákuumban betöményítettük. A maradékot felol-
dottuk metilén-kloridban, majd 1 N sósavoldattal mos-
tuk. A szerves oldatot megszáritottuk és betöményítet-
tük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluál-
ószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú ele-

gyét használva. Így 159 mg (51%) védett pirazolszár-
mazékot kaptunk.

3. lépés: 4-[1-(4-fluor-fenil)-3-trifluor-metil-1H-pirazol-
5-il]-benzolszulfonamid előállítás

5 50 mg (0,08 mmol) védett pirazol 1 ml acetonitrillel
és 0,3 ml vízzel készített oldatához 360 mg
(0,65 mmol) cérium-ammónium-nitrátot adtunk. A reak-
cióoldatot 16 órán át szobahőmérsékleten tartottuk,
majd 15 ml vízbe öntöttük és 2×25 ml etil-acetáttal ext-
raháltuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-
szulfát fölött megszáritottuk és betöményítettük. A ma-
radékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként
hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét hasz-
nálva. Így 13 mg (42%) kívánt terméket kaptunk.

15 ¹H-NMR (CD₃OD): 7,88 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd,
2H); 7,21 (t, 2H); 7,06 (s, 1H).

262. példa

4-[1-(4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-5-
il]-benzolszulfonamid [(57) képletű vegyület]

20 A cím szerinti vegyületet a 261. példában ismerte-
tett eljárással állítottuk elő.

HRMS: m/z 397,0702 (a C₁₇H₁₄N₃O₃SF₃ képletre szá-
mítva: 397,0708).

25

Biológiai kiértékelés

Patkánytalpon karrageninnel előidézett ödéma próba

A karragenin talpödéma próbát olyan anyagokkal,
reagenssel és eljárásokkal végeztük el, amilyeneket
Winter és munkatársai írtak le [Proc. Soc. Exp. Biol.
Med. 111, 544 (1962)]. Hím Sprague-Dawley-
patkányokat úgy választottunk ki minden egyes cso-
porthoz, hogy átlagos testsúlyuk a lehető legközelebb
essék. A patkányokat a próba előtt 16 órán keresztül
éhezettük, de vízhez szabadon hozzáférhettek. A pat-
kányoknak orálisan 1 ml térfogatú dózisoskat adtunk,
amelyekben a kísérleti vegyületek 0,5 tömeg% metil-
cellulózt és 0,025 tömeg% felületaktív anyagot tartal-
mazó hordozóban voltak szuszpendálva, vagy pedig a
30 hordozó nem tartalmazta az említett egyéb komponen-
seket. Egy órával később 0,9 tömeg% nátrium-kloridot
és 1 tömeg% karragenint tartalmazó steril oldatból
0,1 ml-t fecskendeztünk be az állatok talpába, és ple-
tizmométerrel mértük a befecskendezett láb térfogatát,
45 ahol a pletizmométer egy digitális jelzőkészülékkel ellá-
tott nyomástranzduktorhoz volt kapcsolva. A karrage-
nininjekció beadása után 3 órával ismét mértük a láb
térfogatát. A vegyülettel kezelt csoportban a láb átlag-
os duzzanatát összehasonlítottuk a placebóval kezelt
állatok átlagos lábtérfogatával, és így meghatároztuk
az ödéma százalékos gátlását [Otterness és Bliven:
Laboratory Models for Testing NSAIDs, a Non-steroidal
Anti-Inflammatory Drugs (Nem szteroid jellegű gyulla-
dás gátló gyógyszerek) című könyvben (kiadó: J. Lom-
bardino, 1985)]. A gátlás százalékos értéke azt mutat-
ja, hogy ebben a kísérletben a kísérleti állatok talptérfo-
gata milyen mértékben csökken a találmány szerinti
vegyületek hatására. Az I. táblázatban a találmány sze-
rinti kiválasztott vegyületekre vonatkozó adatokat fog-
laljuk össze.

Karrageninnel előidézett fájdalompróba patkányokon

A karrageninnel előidézett fájdalompróbát patkányokon lényegileg olyan anyagokkal, reagensekkel és eljárásokkal végeztük, mint amilyeneket Hargreaves és munkatársai írtak le [Pain 32, 77 (1988)]. Hím Sprague–Dawley-patkányokat ugyanúgy kezeltünk, mint ahogyan fentebb a karragenines talpödémapróba kapcsán leírtuk. A karragenin befecskendezése után három órával a patkányokat egy átlátszó padlóval rendelkező, különleges plexiüveg tartályba helyeztük, ahol a padló alatt egy változtatható helyzetű, nagy intenzitású sugárzó lámpa volt elhelyezve hőforrásként. Egy kezdeti húszperces időszak eltelte után elkezdtük a hőstimulálást vagy az injektált láb, vagy pedig az azzal ellentétes oldalon levő, nem injektált láb. Egy fotoelektromos cella a lámpát és az időkapcsolót kikapcsolta, amikor az állat elhúzta a hőhatásnak kitett lábát. A lábelhúzásokig eltelt időket mértük. A lábviasszahúzási időtartamokat másodpercekben határoztuk meg mind a vegyülettel kezelt, mind az ellenőrző csoportokban, és meghatároztuk a hiperalgézias láb visszahúzásának gátlását százalékban. Az eredményeket a XI. táblázatban mutatjuk be.

XI. táblázat

A példa sorszáma	Patkánytalpödéma Gátlás %-ban 10 mg/kg testsúly	Analgézia Gátlás %-ban 30 mg/kg testsúly
1.	44	94
2.	35	38
58.	36	65
59.	25	41
60.	49	39
82.	22*	
86.	42*	
98.	2*	
117.	32	
129.	47*	
170.	18*	
171.	14	37
188.	32*	
197.	45*	27
199.	35	

* A próbát 30 mg/kg testsúly dózissal hajtottuk végre.

COX I- és COX II-aktivitás *in vitro* kiértékelése

A találmány szerinti vegyületek *in vitro* COX II-gátlást mutattak. A találmány szerinti, példákban bemutatott vegyületek COX II-gátló aktivitását az alábbi módszerekkel határoztuk meg.

a) Rekombináns COX baculovirusok előállítás

Humán vagy egér COX I vagy humán vagy egér COX II kódoló régióját tartalmazó, 2,0 kb fragmentumot baculovirus pVL1393 transzfervektor (Invitrogen) BamH1 helyére klónoztunk, hogy COX I és a COX II baculovirus transzfervektorokat állítsunk elő a D. R. O'Reilly és munkatársai által kidolgozott módszerhez hasonló módon [Baculovirus Expression Vectors: A

Laboratory Manual (1992)]. Rekombináns baculovirusokat izoláltunk olyan módon, hogy 4 µg baculovirus transzfervektor-DNS-t oltottunk át SF9 rovarsejtekbe (2×10⁸) kalcium-foszfátos módszerrel 200 ng linearizált baculovirus plazmid DNS mentén [lásd: M. D. Summers és G. E. Smith: *A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures*, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987)]. Rekombináns vírusokat három menetben vetettünk alá plakktisztításnak, és a vírus magas titerű (10⁷–10⁸ pfu/ml) törzsadatait állítottuk elő. Nagyüzemi termeléshez SF9 rovarsejteket vittünk be tízliteres fermentorokba (0,5×10⁶ sejt/ml) a rekombináns baculovirus törzsoldatból olyan módon, hogy a fertőzés szorzófaktor 0,1 legyen. 72 óra eltelte után a sejteket centrifugáltuk, és a sejt pelleteket 1 tömeg% 3-[(3-kolamido-propil)-dimetil-ammónio]-1-propánszulfonátot (CHAPS) tartalmazó trisz/szacharózban (50 mM: 25%, pH=8,0) homogenizáltuk. A homogenizátumot 10 000 g gyorsulással 30 percen át centrifugáltuk, és az így kapott felülúszót –80 °C hőmérsékleten tároltuk COX-aktivításra való vizsgálat előtt.

b) COX I- és COX II-aktivitás vizsgálata

A COX-aktivitást ELISA-val vizsgáltuk mint az idegesség alatt 1 µg proteinre vonatkoztatva képződött PGE₂-t, hogy ezáltal meghatározzuk a felszabadított prosztaglandin mennyiségét. A megfelelő COX-enzimet tartalmazó, CHAPS-szolubilizált rovarsejtmembránokat epinefrint, fenolt és hemet tartalmazó kálium-foszfát-pufferben (50 mM, pH=8,0) inkubáltuk, 10 µM arachidonsav hozzáadása mellett. A vegyületet az enzimmel 10–20 percen át előinkubáltuk az arachidonsav hozzáadása előtt. Az arachidonsav és az enzim között fellépő bármilyen reakciót 37 °C-on/szobahőmérsékleten 10 perc eltelte után leállítottuk olyan módon, hogy a reakcióelegyből 40 µl-t átvittünk 160 µl ELISA-pufferbe és 25 µmol indometacinba. A képződött PGE₂-t szabványos ELISA-technológiával mértük (Cayman Chemical). Az eredményeket a XII. táblázatban mutatjuk be.

XII. táblázat

A példa sorszáma	Humán COX II ID ₅₀ µM	Humán COX I ID ₅₀ µM
1.	<0,1	18
2.	<0,1	15,0
3.	<0,1	>100
4.	0,6	37,5
5.	<0,1	6,3
6.	0,2	78,7
7.	14	>100
8.	37,7	>100
9.	0,1	55,2
10.	2,7	>100
12.	20	>100
55.	22	77,9
56.	<0,1	11,7

XII. táblázat (folytatás)

A példa sorszáma	Humán COX II ID ₅₀ µM	Humán COX I ID ₅₀ µM
57.	47,9	>100
58.	<0,1	5,7
59.	<0,1	26,8
60.	<0,1	0,8
82.	<0,1	1,1
84.	<0,1	65,5
85.	73,6	>100
86.	0,5	>100
96.	6,5	>100
97.	96	>100
98.	<0,1	1,7
117.	0,3	>100
128.	1,1	>100
129.	<0,1	13,5
130.	3,6	12,5
131.	0,2	>100
138.	0,6	<0,1
170.	0,1	>100
171.	0,8	>100
172.	4,2	>100
173.	4,7	>100
174.	3,5	100
175.	66,9	>100
176.	0,3	>100
187.	1,1	13,6
188.	0,2	19,8
196.	0,6	4,1
197.	<0,1	3,4
198.	4,2	56,5
199.	<0,1	<0,1
200.	<0,1	0,5
201.	<0,1	2,2
202.	<0,1	91
203.	27	>100
204.	6,7	>100
205.	<0,1	2,1
259.	1,1	>100
260.	1,1	>100
261.	>0,1	<0,1
262.	>0,1	<0,1

A találmány oltalmi körébe tartozik a gyógyászati készítmények olyan csoportja is, amely a találmány szerinti, (I) általános képletű vegyületekből egyet vagy többet tartalmaz egy vagy több nem mérgező, gyógyászati elfogadható hordozóanyagokkal és/vagy hígítószerrel és/vagy segédanyagokkal együtt (ezeket a továbbiakban mint hordozóanyagokat említjük), és – kívánt esetben – egyéb hatóanyagokkal együtt. A találmány szerinti vegyületek bármilyen módon adagolhatók, előnyösen ilyen célra alkalmas gyógyászati készítmény alakjában és olyan dózisban, amely a szándékolt kezelés céljára hatékony. A vegyületeket és a kompozíciókat például intravaszkulárisan, intraperitoneálisan, szubkután, intramuszkulárisan vagy helyileg lehet alkalmazni.

Orális adagoláshoz a gyógyászati készítmény például tablettá, kapszula, szuszpenzió vagy folyadék alakjában lehet. A gyógyászati készítményt célszerűen olyan dózisegység alakjában állítjuk elő, amely a hatóanyag kívánt mennyiségét tartalmazza. Az ilyen dózisegységek példáulként megemlíthetjük a tablettákat és a kapszulákat. A hatóanyagot beadhatjuk olyan injekciós készítményként, amely például konyhasót, dextrózt vagy vizet tartalmazhat megfelelő hordozóanyagként.

A beadagolt, gyógyászati hatékony vegyület mennyisége és egy betegségi állapot kezelésére alkalmazott dózistartomány a találmány szerinti vegyületek és/vagy kompozíciók esetében számos tényezőtől függ, amilyen többek között a kezelt személy kora, súlya, neme és orvosi állapota, a betegség súlyossága, az adagolás útja és gyakorisága és a felhasználásra kiválasztott vegyület jellege, vagyis a felhasznált vegyületek mennyisége széles határok között változhat. A gyógyászati kompozíciók a hatóanyagot mintegy 0,1 mg és 2000 mg közötti, előnyösen mintegy 0,5 mg és 500 mg közötti és még előnyösebben mintegy 1 mg és 100 mg közötti mennyiségben tartalmazhatják. A napi dózis testsúly-kg-onként mintegy 0,01–100 mg, előnyösen mintegy 0,1 mg és mintegy 50 mg közötti, még előnyösebben mintegy 1 mg és 20 mg közötti lehet. A napi dózist 1–4 adagban adhatjuk be.

Gyógyászati célokra a találmány szerinti vegyületeket rendszerint kombináljuk az alkalmazott adagolási módnak megfelelő egy vagy több segédanyaggal. Ha szájon át adagolunk, a vegyületeket keverhetjük laktózzal, szacharózzal, keményítőporral, alkánsavak cellulóz-észtereivel, cellulóz-alkil-észterekkel, talkummal, sztearinsavval, magnézium-sztearáttal, magnézium-oxiddal, foszforsav és kénsav nátrium- és kalciumsóival, zselatinnal, akáciagumival, nátrium-algináttal, poli(vinil-pirrolidon)-nal és/vagy poli(vinil-alkohol)-lal, és ezt követően tablettázhatjuk vagy kapszulázhatjuk a megfelelő adagolás céljára. Az ilyen kapszulák vagy tabletták olyan komponenseket is tartalmazhatnak, amelyek elősegítik a szabályozott hatóanyag-leadást; ilyen célra alkalmazható például a hatóanyag hidroxipropil-metil-cellulózból készített diszperziója. Parenterális adagoláshoz felhasználhatók a vizes vagy nemvizes izotóniás steril injekciós oldatok vagy szuszpenziók. Ezeket az oldatokat és szuszpenziókat steril porokból vagy granulátumokból állíthatjuk elő, amelyek az orális adagolás készítéséhez felhasználható, fentebb említett egy vagy több hordozót vagy hígítószerrel tartalmaznak. A vegyületeket feloldhatjuk vízben, polietilén-glikolban, propilén-glikolban, etanolban, kukoricacsíra-olajban, gyapotmagolajban, mogyoróolajban, szezámolajban, benzil-alkoholban, nátrium-kloridban és/vagy különböző pufferekben. Egyéb segédanyagok és adagolási módok széles körben is jól ismertek a szakmai körökben.

A találmányt a fentiekben részletesen ismertettük, a találmány oltalmi köre azonban semmiképpen nem korlátozódik a leírásban foglaltakra.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű pirazolil-benzolszulfonamid-vegyületek és azok gyógyászati lag elfogadható sói, ahol a képletben

- R¹ jelentése 4-szulfamoil-fenil-csoport,
- R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, 1–6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R⁴ jelentése az alábbi szubsztituensek közül választott szubsztituensekkel egyszeresen vagy többszörösen adott esetben szubsztituált fenilcsoport: halogénatom, ciano-, nitro-, karboxil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karbamoil-, hidroxil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos halogén-alkoxi-, szulfamoil-, amino-, 1–6 szénatomos alkil-amino-, di(1–6 szénatomos alkil)-amino-, 1–6 szénatomos alkil-tio-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos halogén-alkil-, 1–6 szénatomos hidroxil-alkil-, 2–6 szénatomos alkenil- és 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport;

vagy

- R³ és R⁴ együtt a pirazolgyűrűhöz kapcsolódó (h') általános képletű csoportot jelent,

ahol

- A jelentése feniléncsoport vagy 5 vagy 6 tagú telítetlen heterociklusos csoport, amely heteroatomként nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot tartalmaz;
- R⁶ jelentése az alábbiak közül választható egy vagy több szubsztituens: halogénatom, 1–10 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos halogén-alkil-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino- és nitrocsoport;
- R² jelentése abban az esetben, ha R³ és R⁴ nem alkot a pirazolgyűrűvel gyűrűrendszert, akkor hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal, ciano-, hidroxil-, karboxil- vagy karbamoilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal és cianocsoporttal szubsztituált 2–6 szénatomos alkenilcsoport, ciano-, karboxil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy adott esetben egy 1–6 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, aril-, karboxi-(1–6 szénatomos alkil)- vagy [aril-(1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil]-(1–10 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált karbamoilcsoport;
- R² jelentése abban az esetben, ha R³ és R⁴ a pirazolgyűrűvel gyűrűrendszert alkot, akkor 1–6 szénatomos halogén-alkil-, hidroxil-(1–6 szénatomos alkil)-, karboxi-(1–6 szénatomos alkil)-, ciano-, karboxil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy adott esetben egy 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoporttal vagy egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy egy 1–6 szénatomos alkil- és egy arilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoport;

az arilcsoport jelentése fenil-, naftil-, tetrahidronaftil-, indanil- vagy bifenil-il-csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha

R² vagy R³ jelentése hidrogénatom, akkor a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R³ jelentése hidrogénatom és R⁴ jelentése fenilcsoport, akkor R² jelentése karboxilcsoporttól vagy metilcsoporttól eltérő;

R² jelentése metilcsoport és R³ jelentése brómatom, akkor R⁴ jelentése fenil- vagy 4-klór-fenilcsoporttól eltérő.

10 2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és azok gyógyászati lag elfogadható sói az alábbi csoportból kiválasztva:

1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav-etil-észter;

15 1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav-etil-észter;

1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karbonsav-izopropil-észter;

N-[4-metil-fenil]-1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid;

20 N-[3-klór-fenil]-1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid;

N-[3-fluor-fenil]-1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid;

25 N-[3-fluor-fenil]-1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-karboxamid;

N-[[1-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonil]-glicinsav-fenil-metil-észter;

30 4-[5-(4-bróm-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(4-klór-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

35 4-[3-ciano-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-(4-metil-tio-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(5-klór-4-metoxi-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(5-bróm-4-metoxi-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

45 4-[3-ciano-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

50 4-[4-bróm-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

55 4-[4-bróm-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

- 4-[4-klór-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-bróm-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-ciano-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-etil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-metil-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-4-metil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-4-etil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-etil-5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-etil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-etil-5-(4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-etil-5-(3-fluor-4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-fenil)-4-metil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-metil-5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-fluor-5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-bróm-5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-3-(difluor-metil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-bróm-3-(difluor-metil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-3-(difluor-metil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-3-ciano-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-bróm-3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-bróm-3-ciano-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-bróm-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-etil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(4-klór-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-etil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-bróm-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-4-klór-5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- [1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(3-bróm-4-metoxi-fenil)-4-klór-1H-pirazol-3-il]-karbonsav-metil-észter;
- 4-[4-klór-3-izopropil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-3-hidroxi-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-3-hidroxi-metil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-ciano-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2,4-difluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,4-diklór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-bróm-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2,4-diklór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-amino-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-2-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-etoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,5-dimetil-fenil-4-metoxi)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

- 4-[5-(4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-etil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2,4-dimetil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-bróm-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metoxi-5-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-etil-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-3-(3-propenil)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-fluor-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-metil-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metil-tio-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-(N,N-dimetil-amino)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-(N-metil-amino)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-amino-4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-tio-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-fenil-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metil-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-3-metil-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(2-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-bróm-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-szulfonil-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(heptafluor-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(klór-difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(pentafluor-etil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-fenil)-3-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3,5-diklór-4-metoxi-fenil)-3-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(3-klór-4-metoxi-fenil)-3-(klór-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(ciano-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[3-(klór-difluor-metil)-5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 3-[1-(4-amino-szulfonil-fenil)-5-(fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-ciano-2-propenoát-etil-észter; és
- 4-[5-(fenil)-3-(fluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid.
3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és azok gyógyszerként elfogadható sói az alábbi csoportból kiválasztva:
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-fenil-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-fluor-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[4-klór-5-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;
- 4-[3-(difluor-metil)-5-(4-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-(difluor-metil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-(difluor-metil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-ciano-5-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[3-(difluor-metil)-5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[4-klór-5-fenil-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid;

4-[5-(4-klór-fenil)-3-(hidroxi-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid; és

4-[5-(4-(N,N-dimetil-amino)-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid.

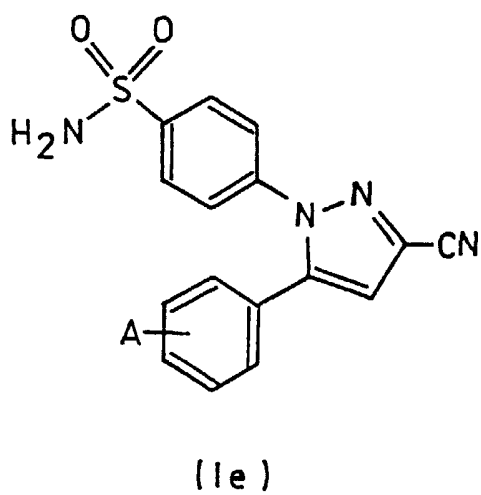
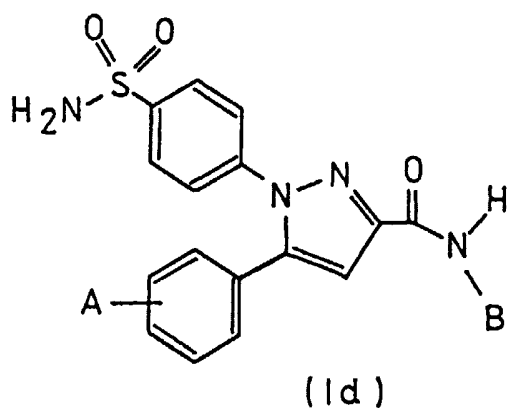
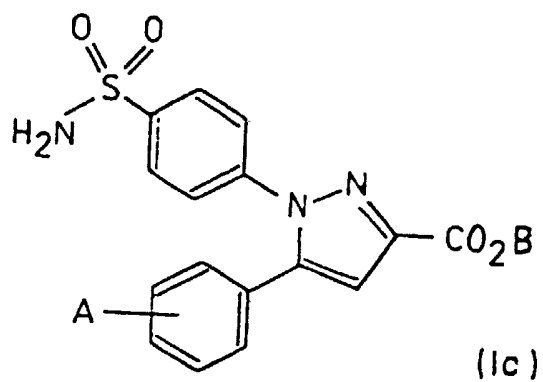
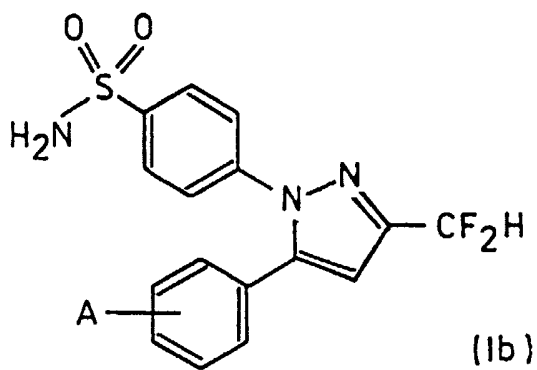
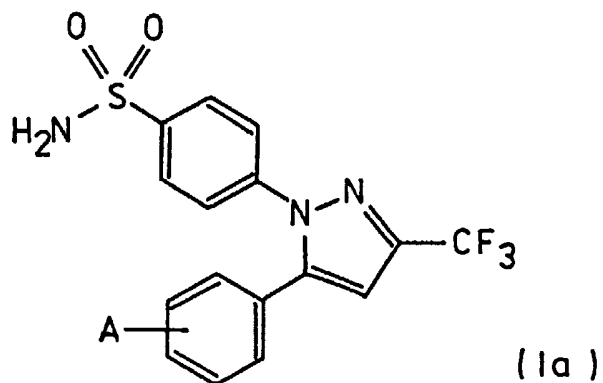
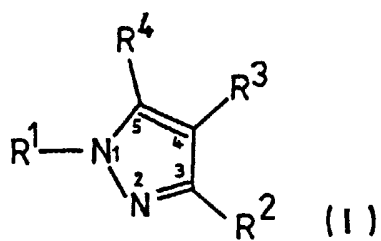
4. A 2. igénypont szerinti 4-[5-(4-metil-fenil)-3-(trifluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója.

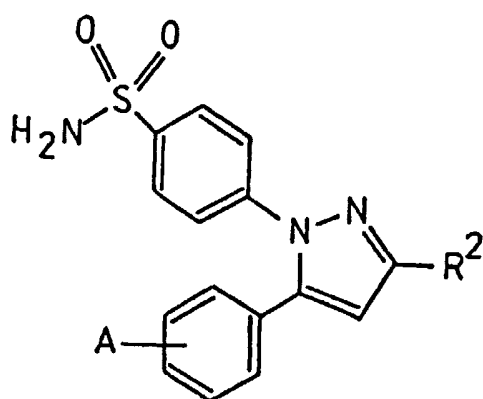
5. A 2. igénypont szerinti 4-[5-(4-klór-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója.

6. A 2. igénypont szerinti 4-[5-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-3-(difluor-metil)-1H-pirazol-1-il]-benzolszulfonamid vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója.

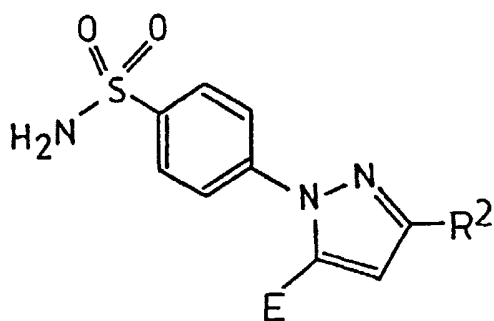
7. Az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű vegyületek egy szűkebb csoportját képező (II) általános képletű vegyületek – ahol A jelentése az alábbi csoportból választott egy vagy több csoport: klóratom, fluoratom, brómatom, metoxicsoporthoz, metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, metil-tio-csoport, aminocsoport, nitrocsoporthoz, karboxilcsoport, hidroximetilcsoport, trifluor-metilcsoport, hidridocsoport, trifluor-metoxicsoporthoz, cianocsoport, etoxicsoporthoz, dimetil-amino-csoport és dietil-amino-csoport – vagy e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

8. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazza gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyaggal együtt.

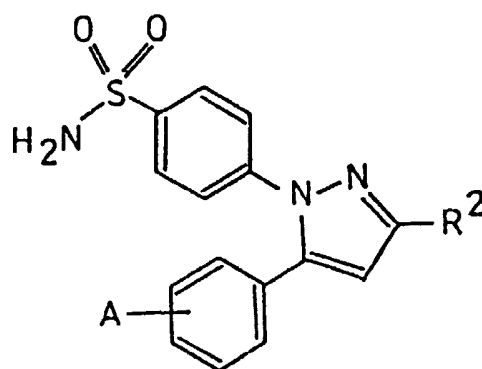




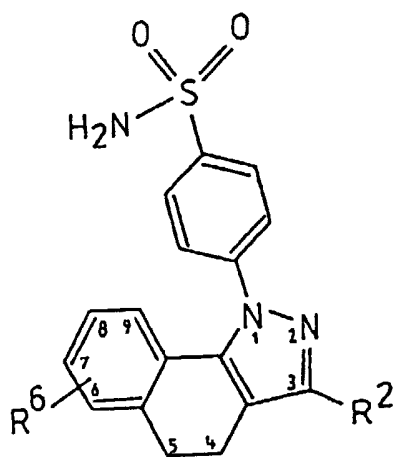
(If)



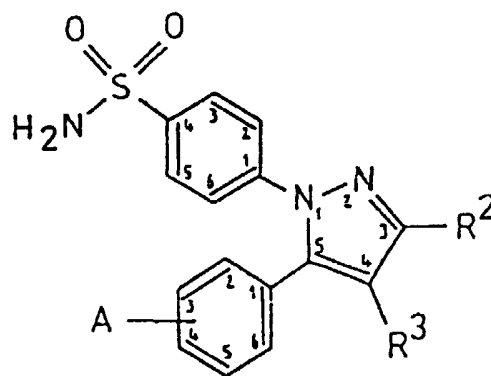
(Ig)



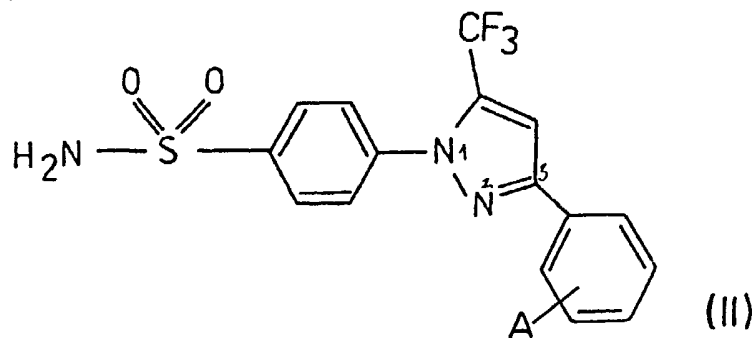
(Ih)



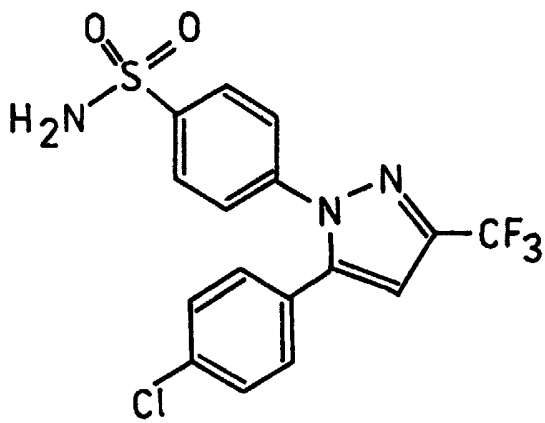
(Ii)



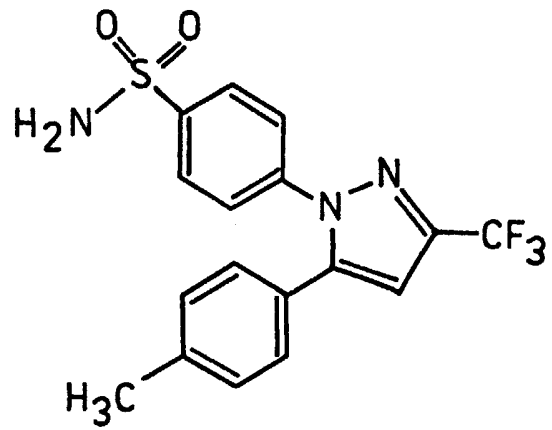
(Ij)



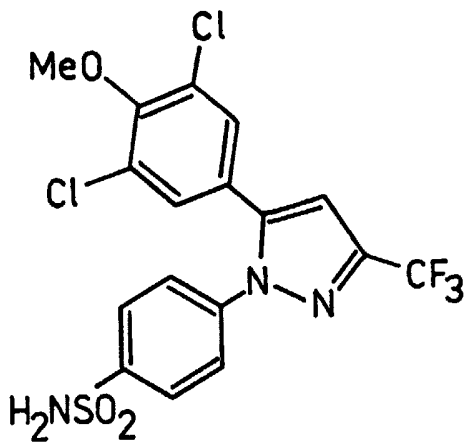
(II)



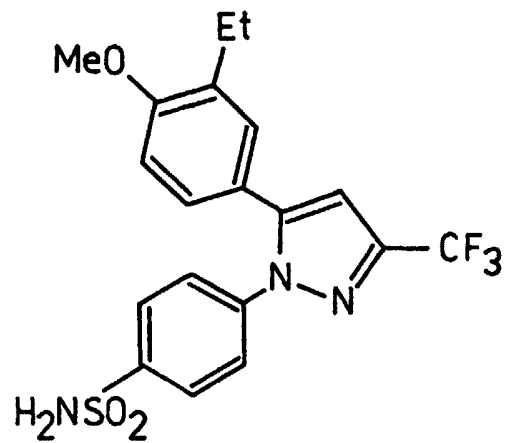
(1)



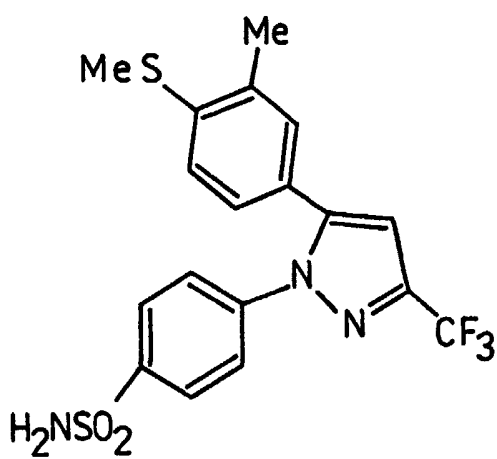
(2)



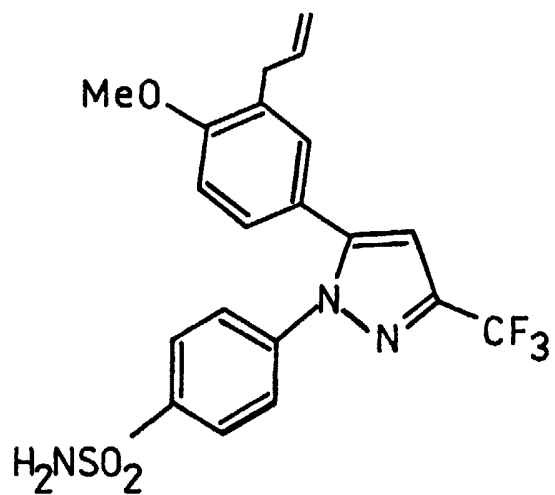
(3)



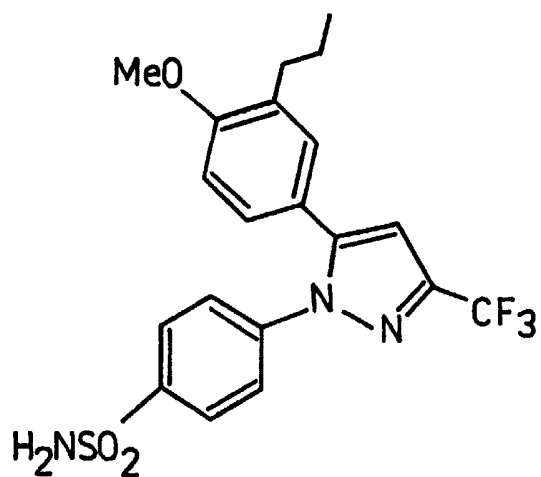
(4)



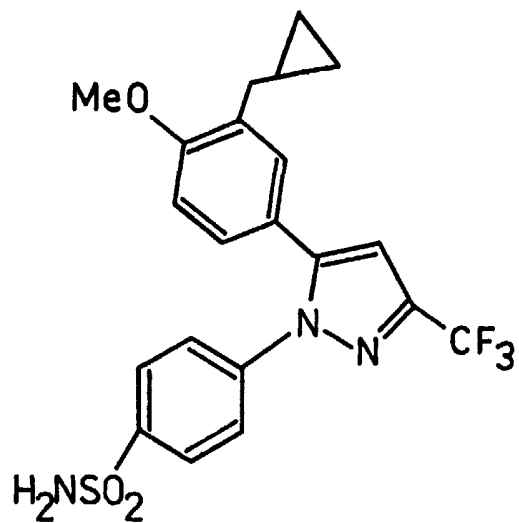
(5)



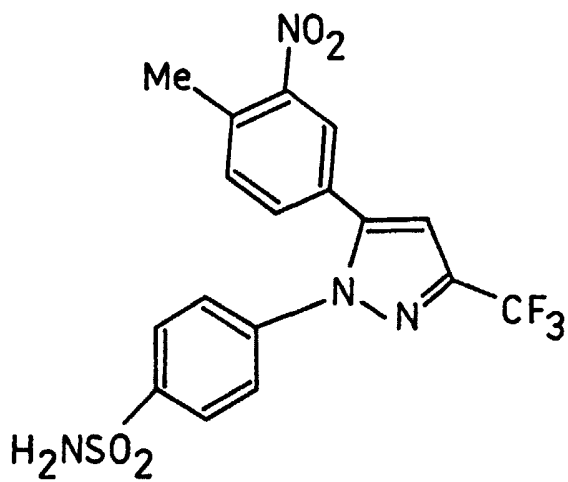
(6)



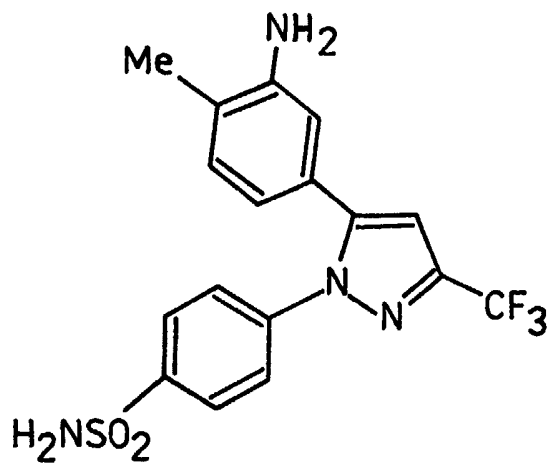
(7)



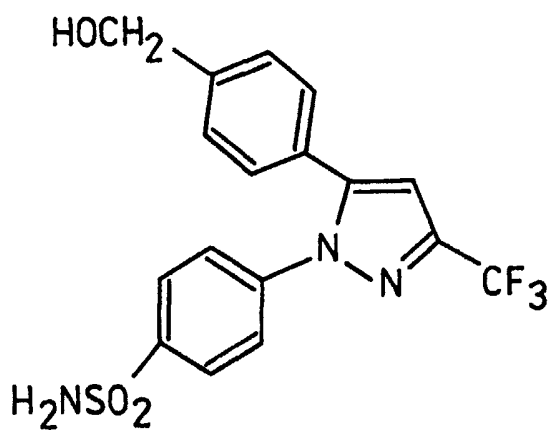
(8)



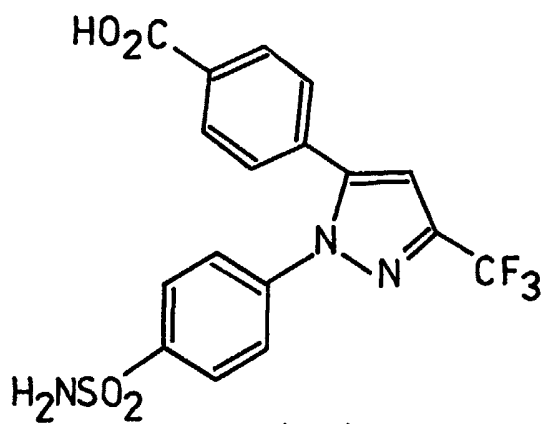
(9)



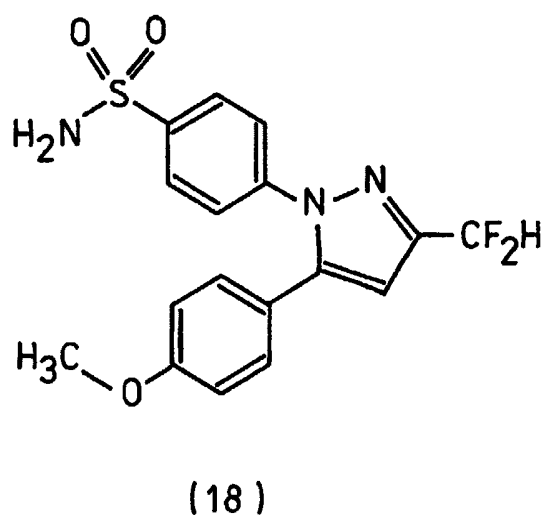
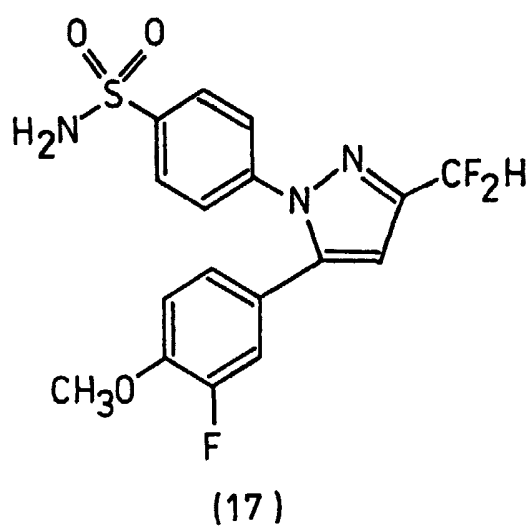
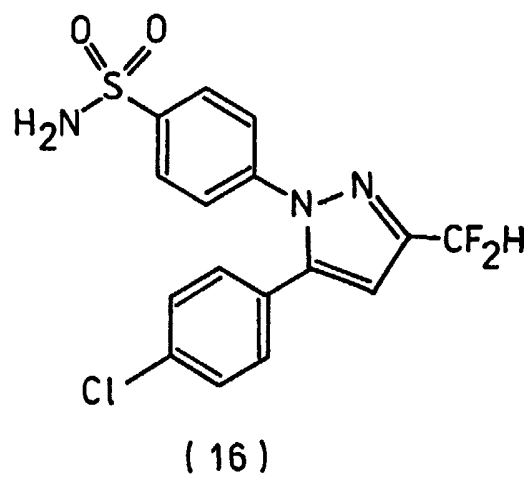
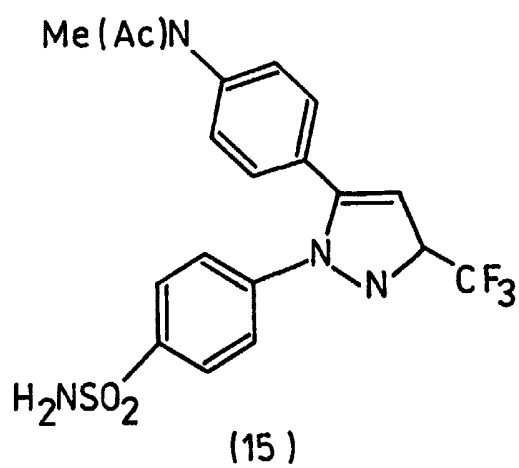
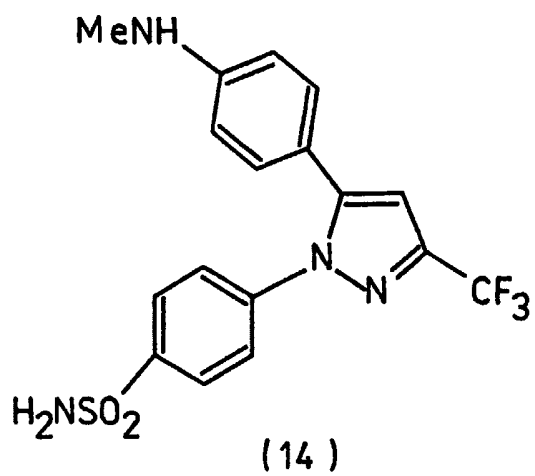
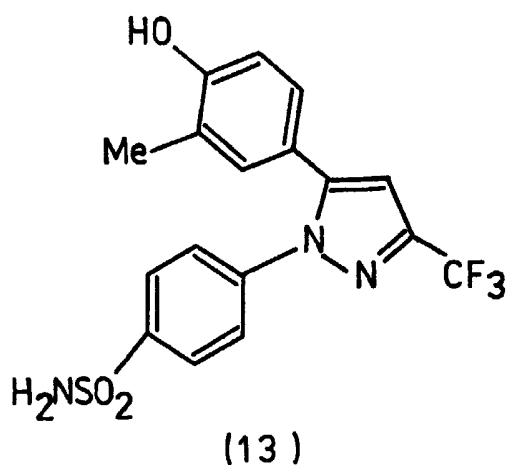
(10)

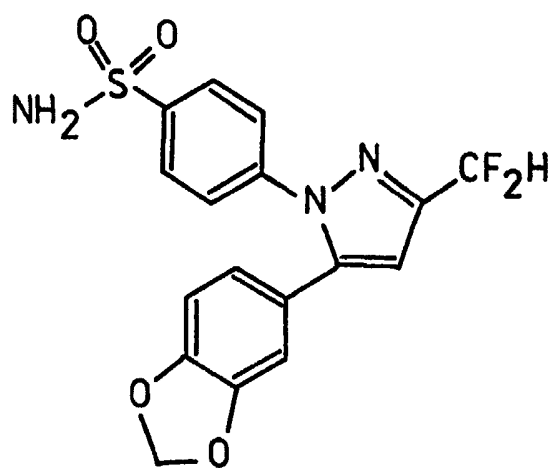


(11)

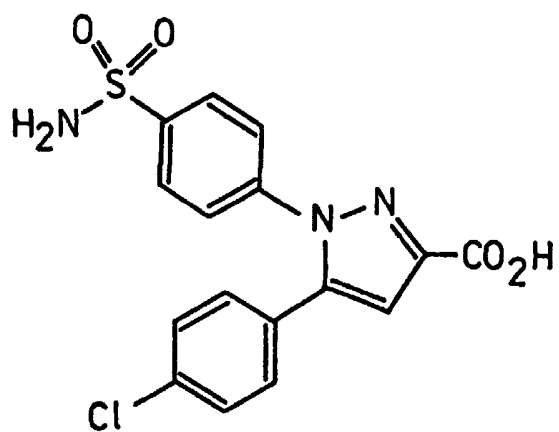


(12)

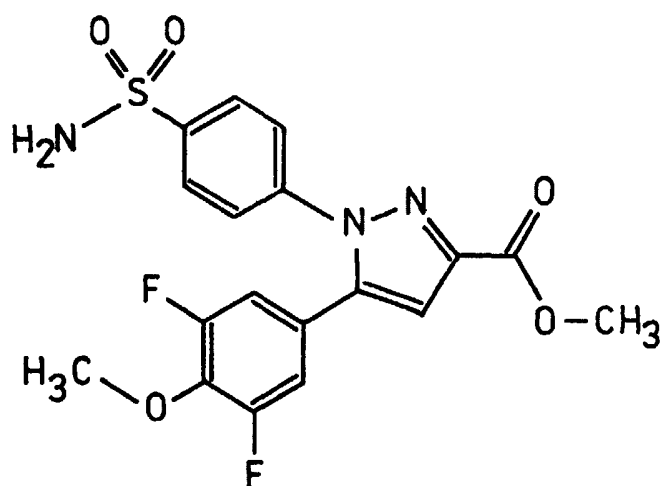




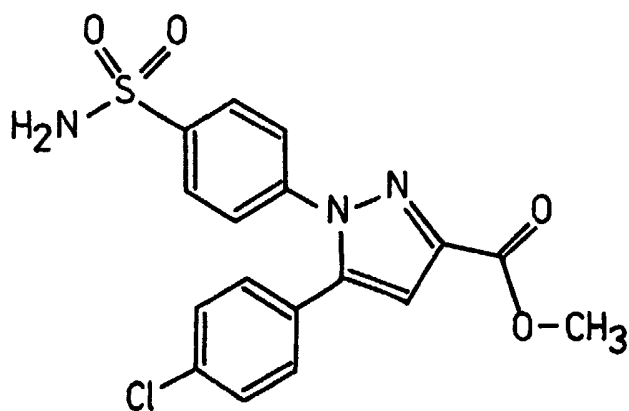
(19)



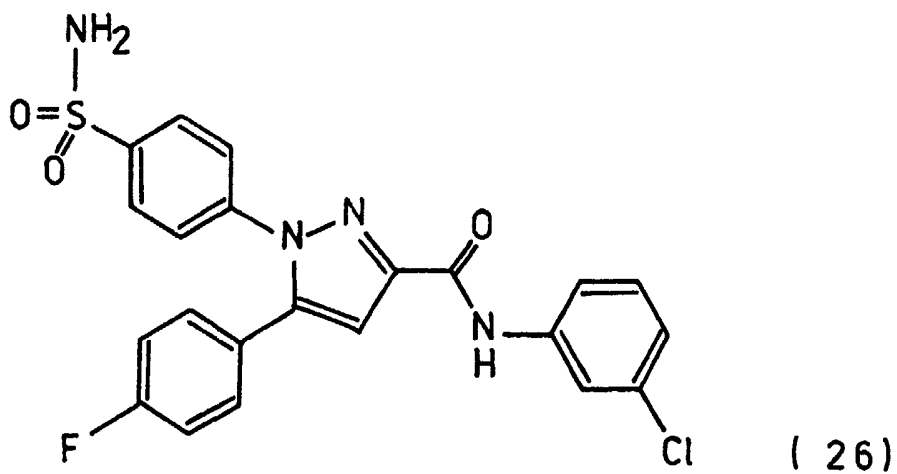
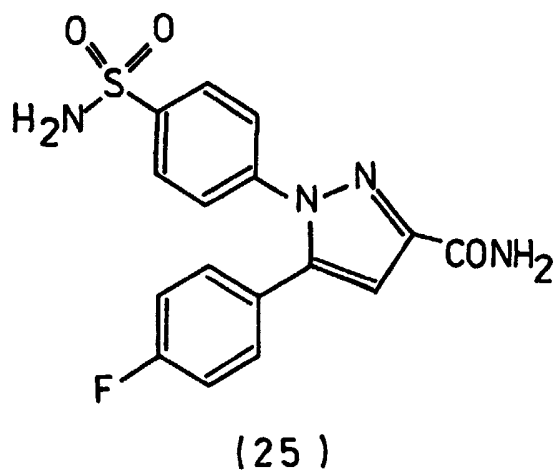
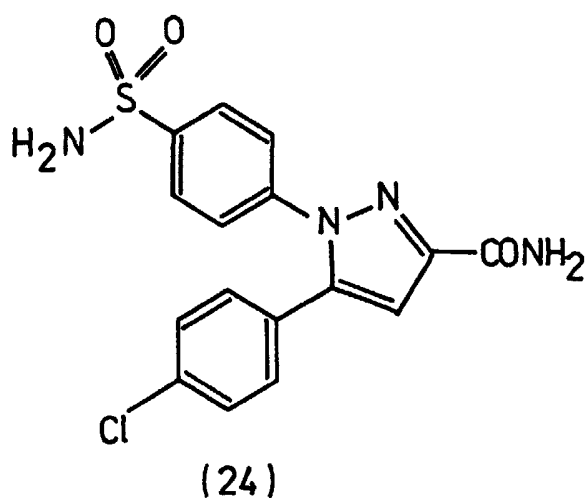
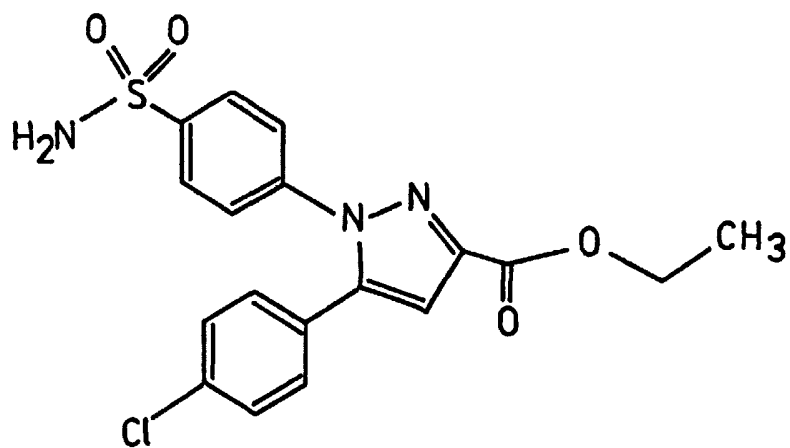
(20)

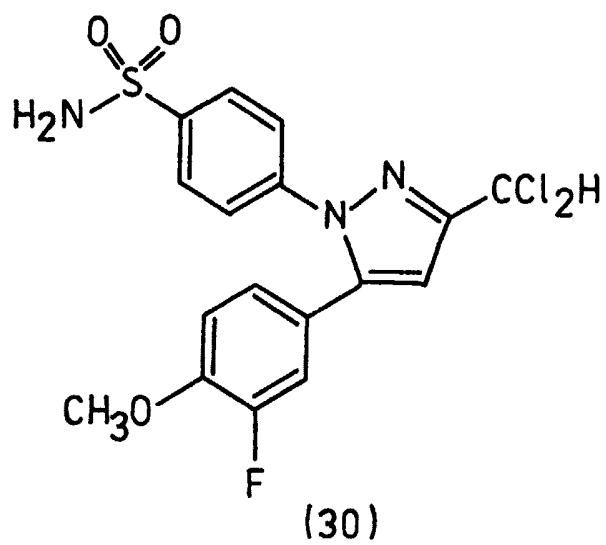
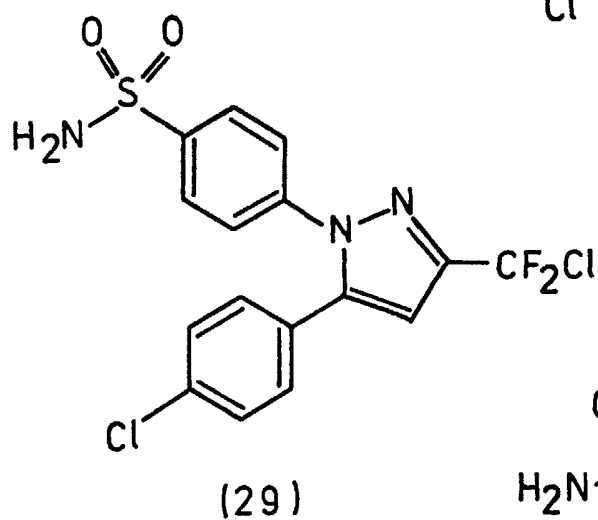
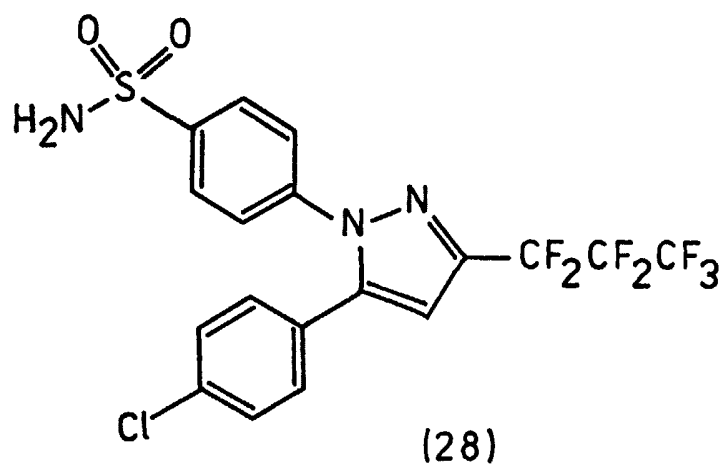
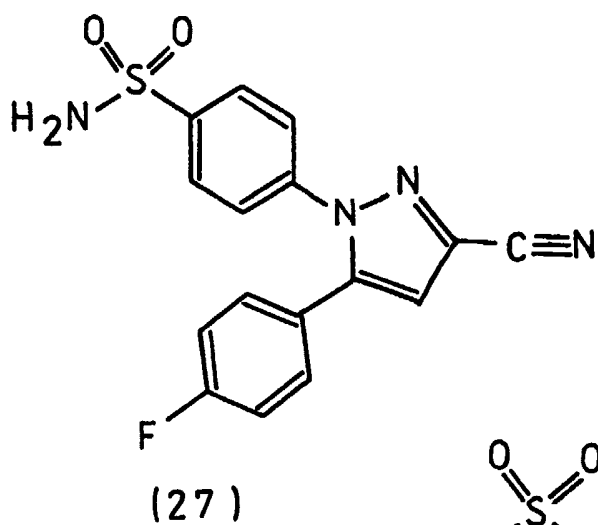


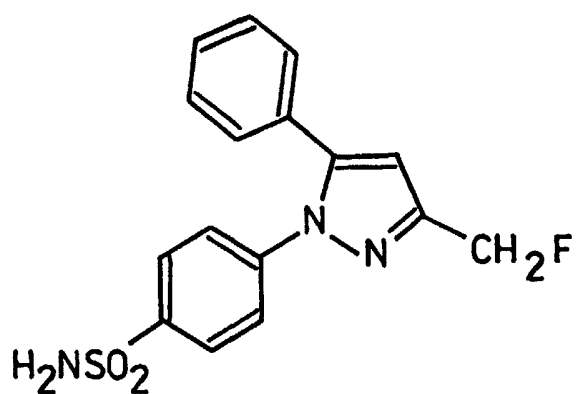
(21)



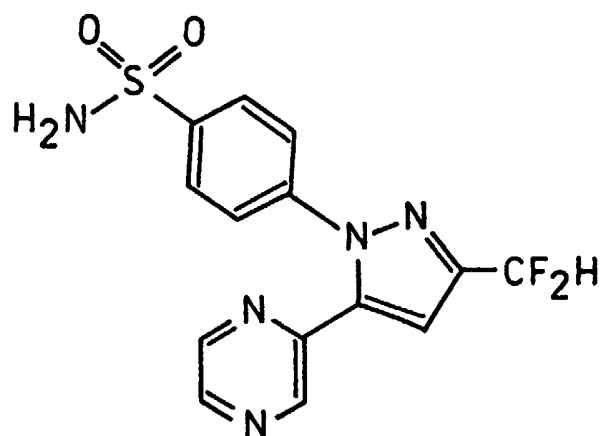
(22)



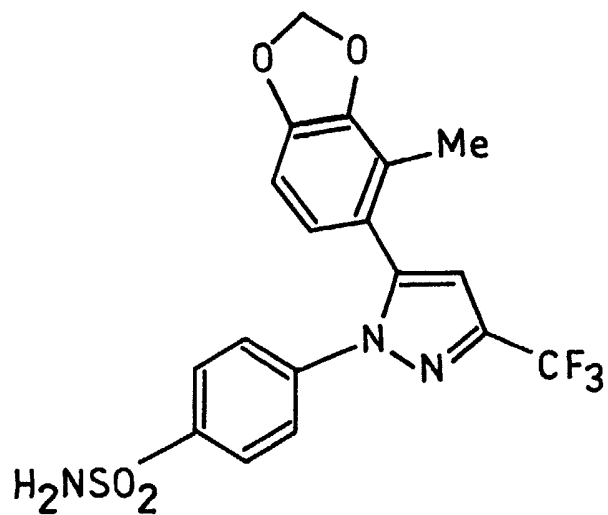




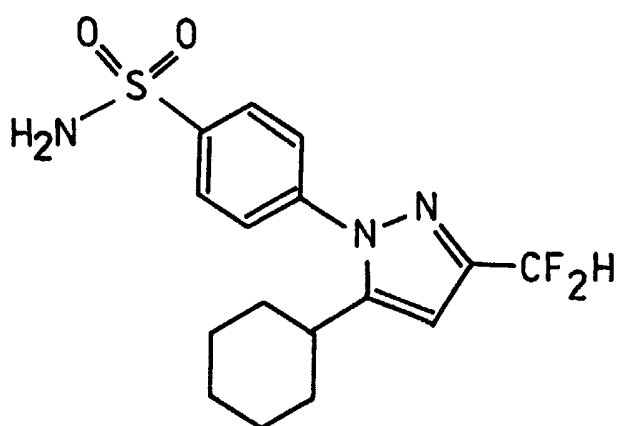
(31)



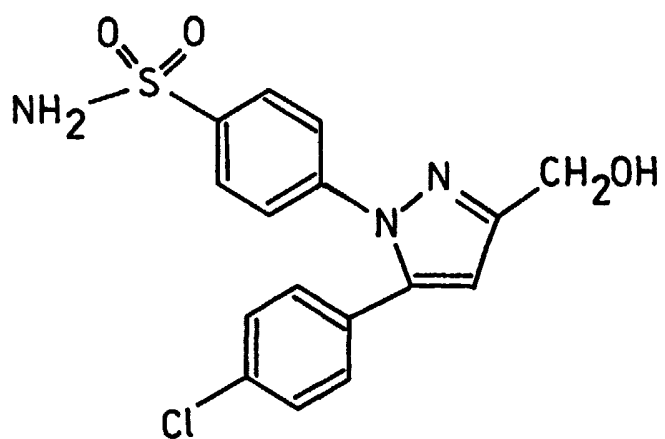
(32)



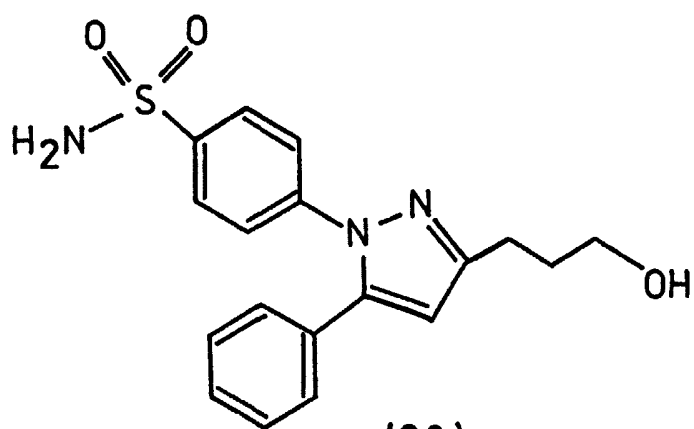
(33)



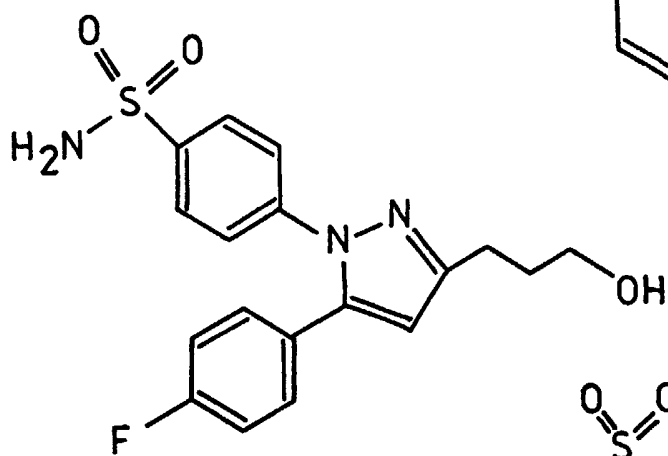
(34)



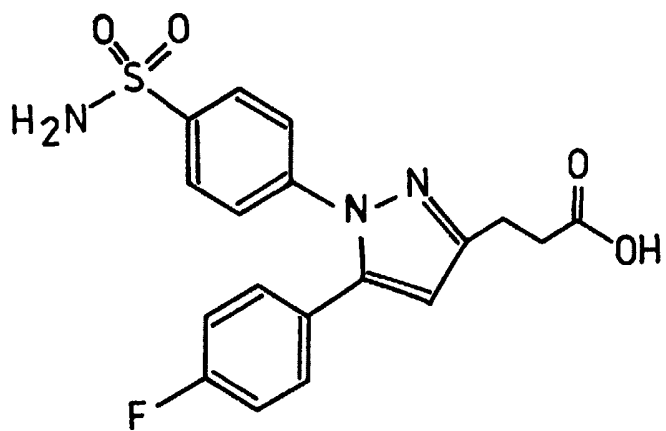
(35)



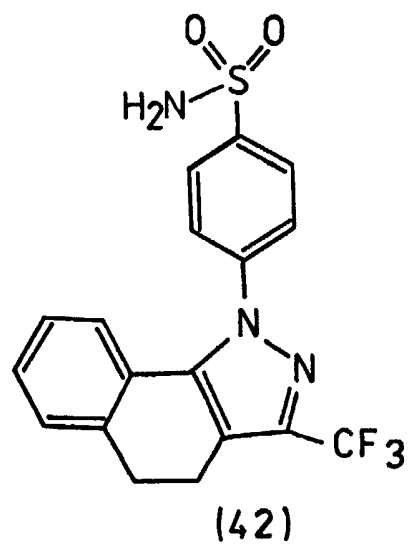
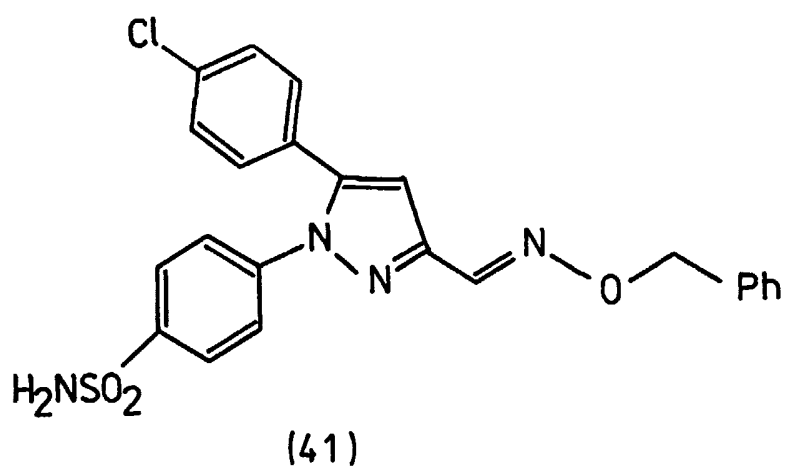
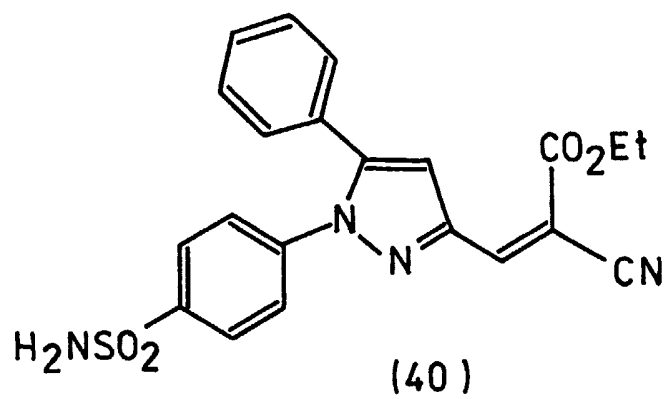
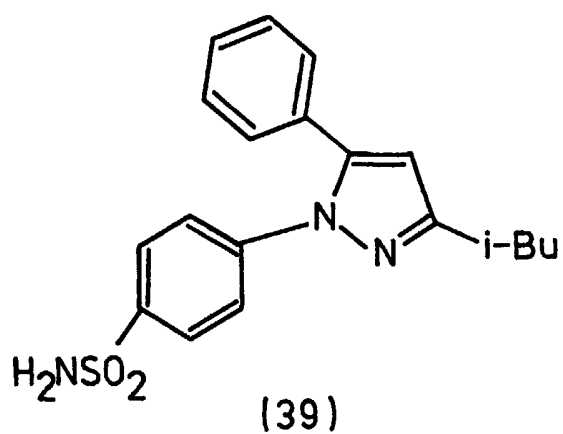
(36)

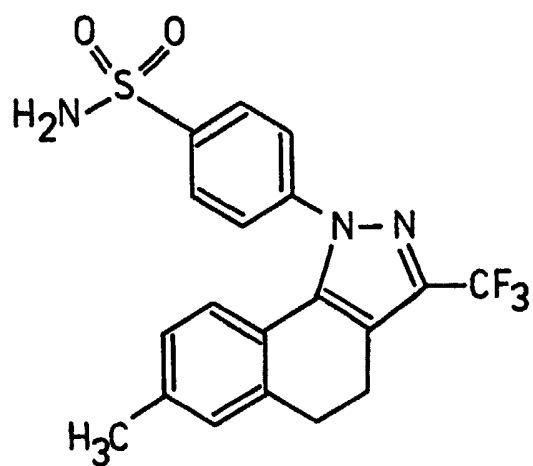


(37)

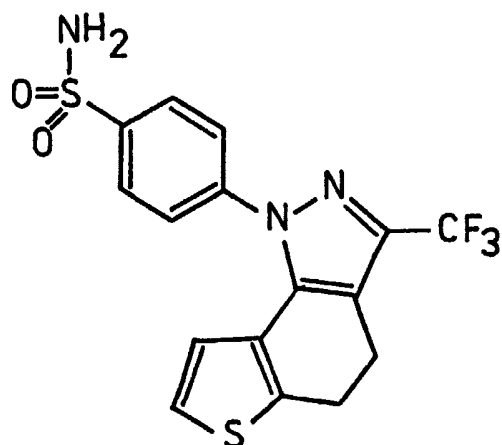


(38)

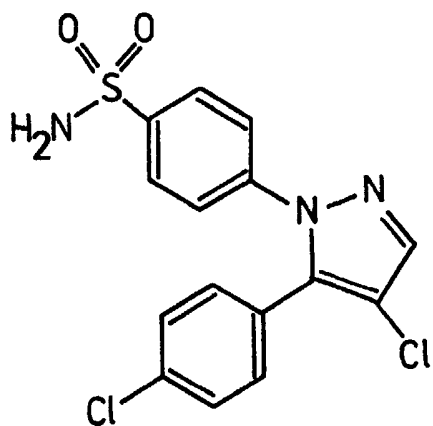




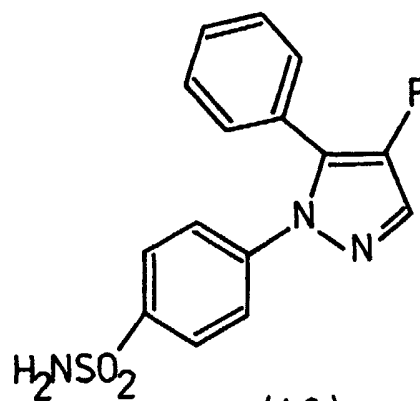
(43)



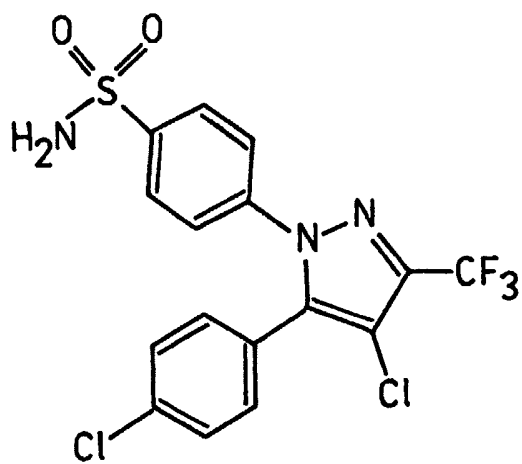
(44)



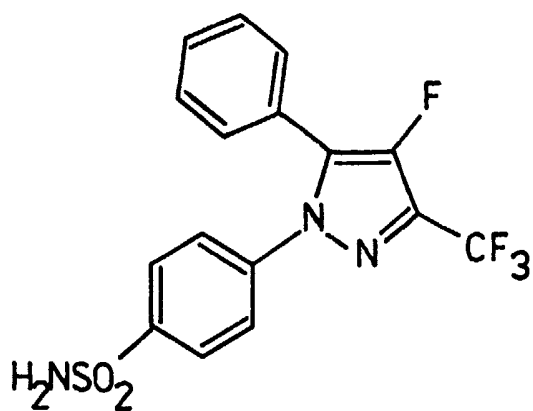
(45)



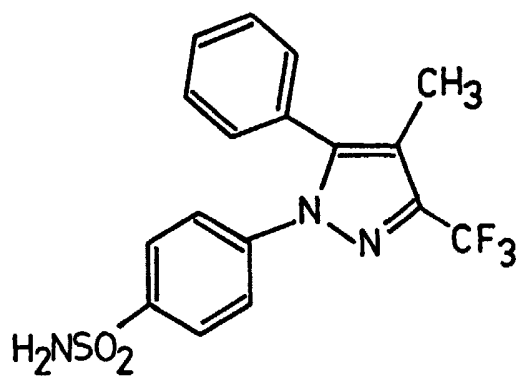
(46)



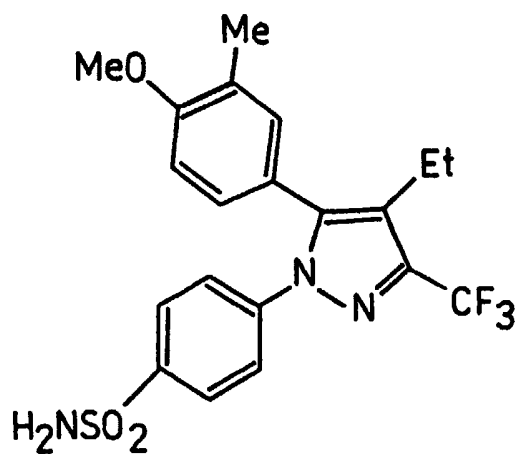
(47)



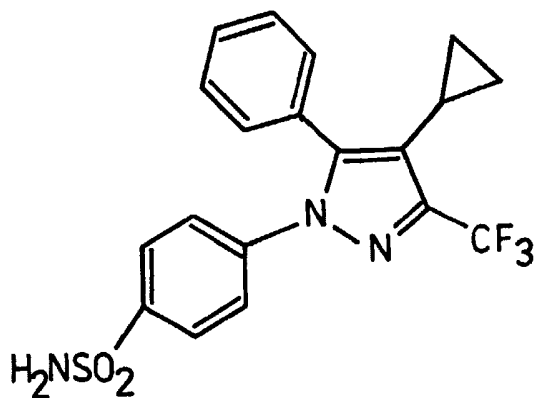
(48)



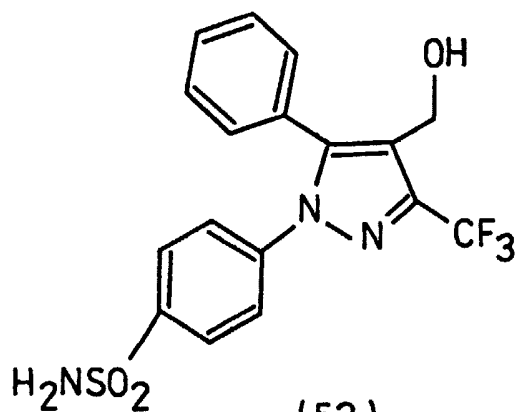
(49)



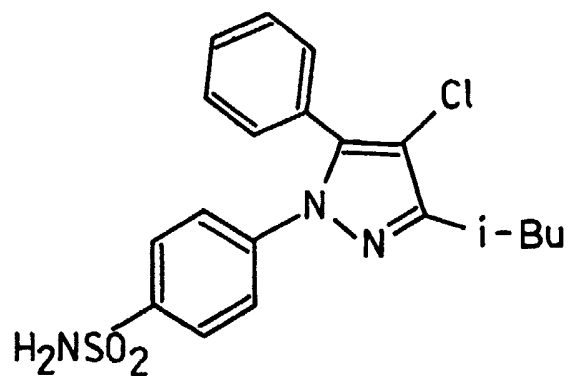
(50)



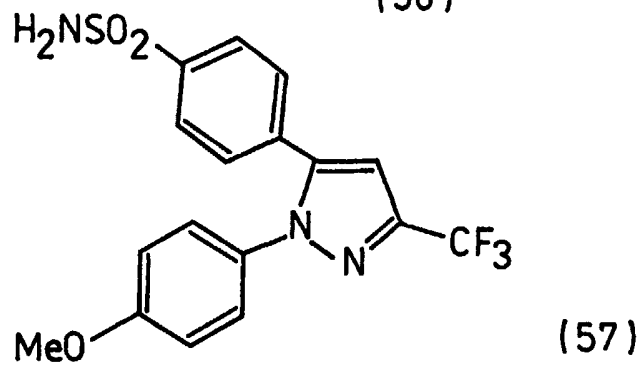
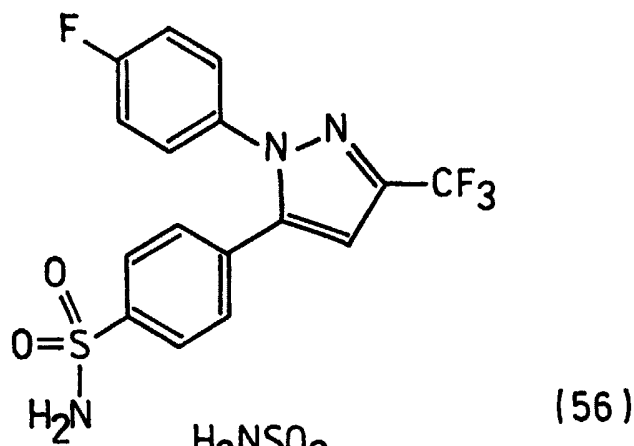
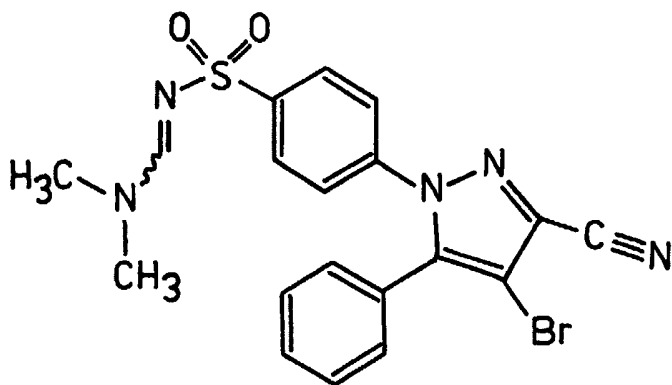
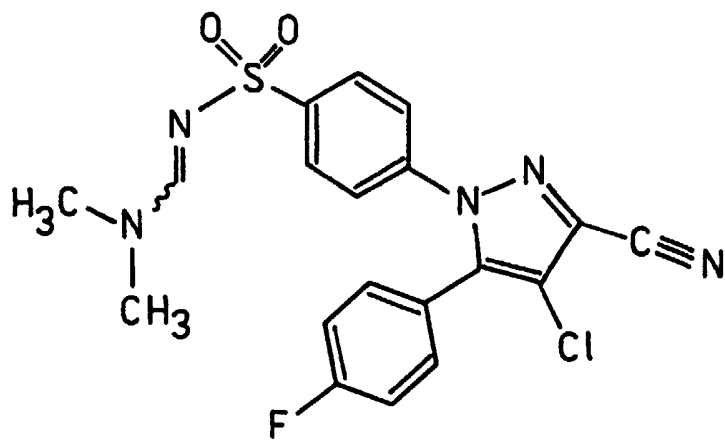
(51)

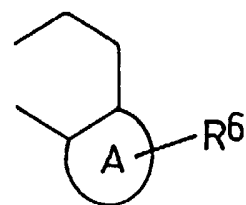
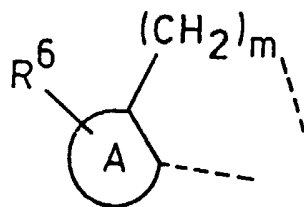
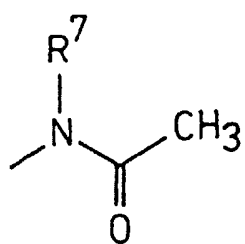
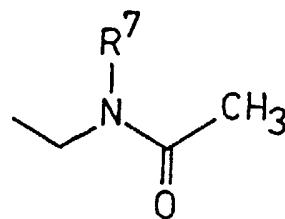
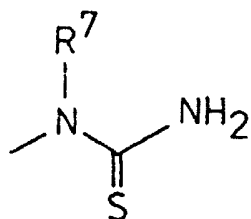
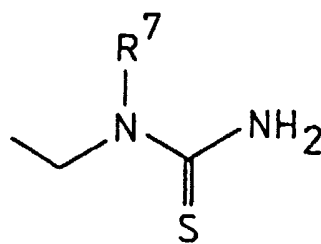
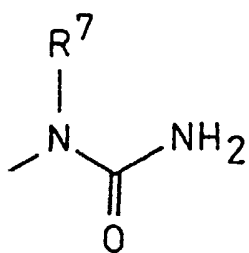
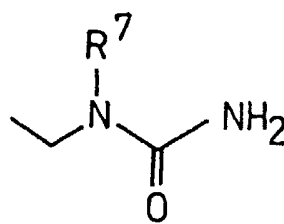
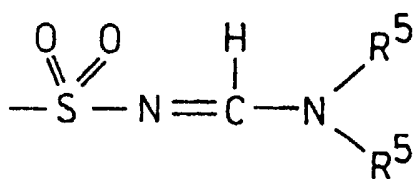


(52)



(53)



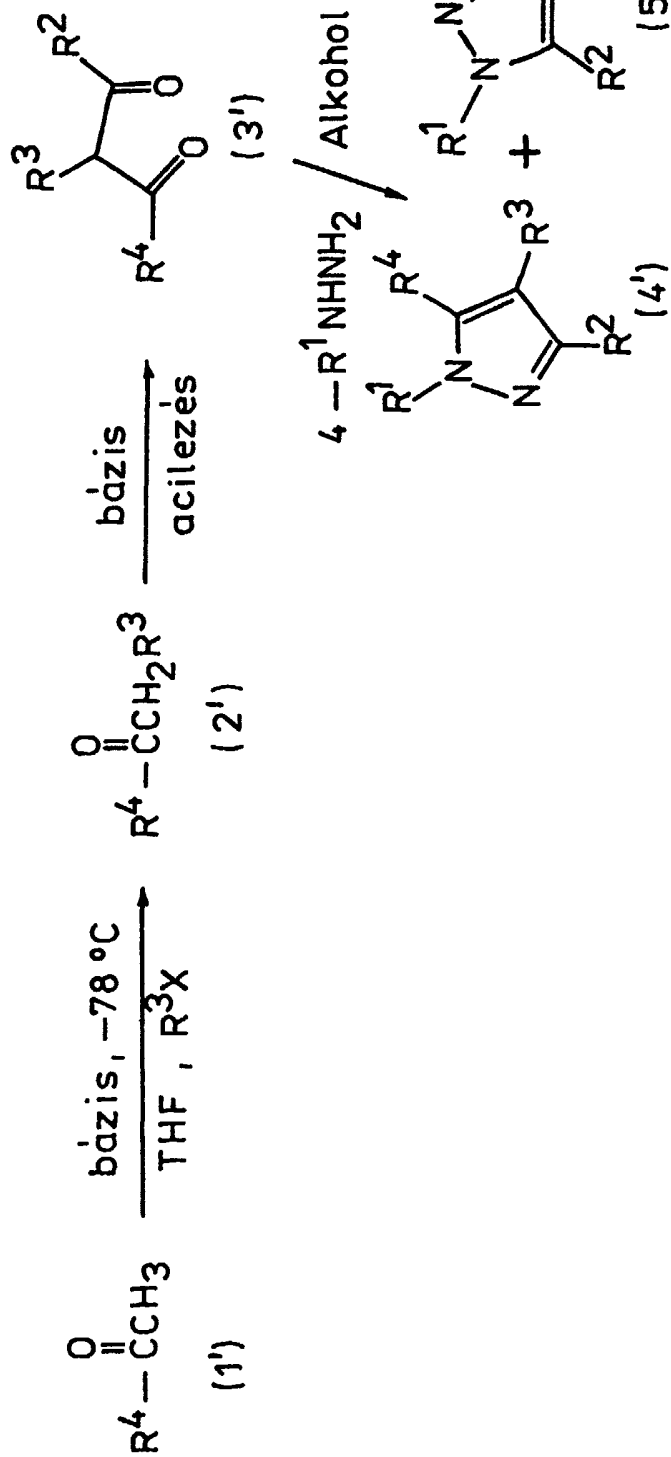


(g)

(h)

(h')

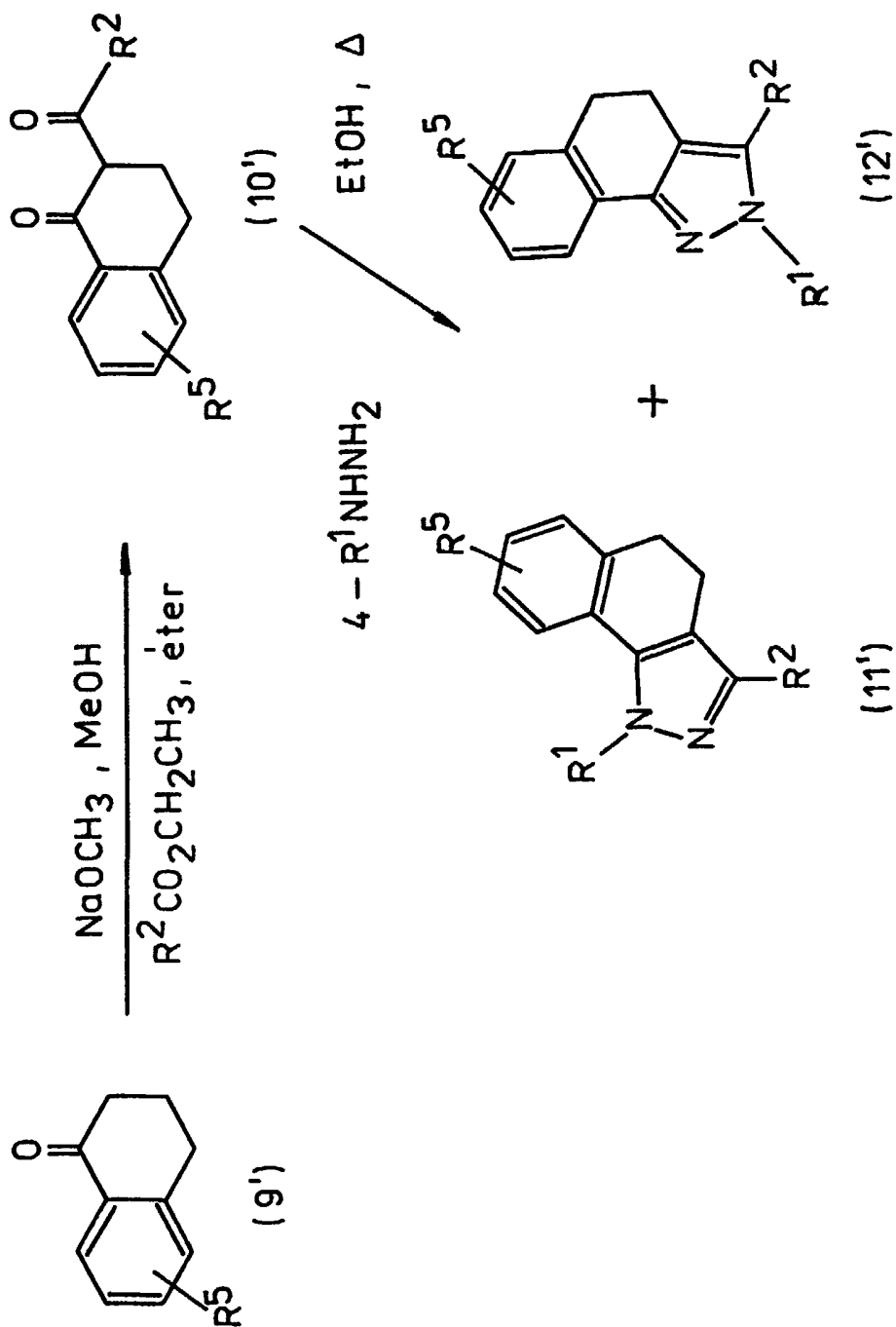
I. reakcióvázlat



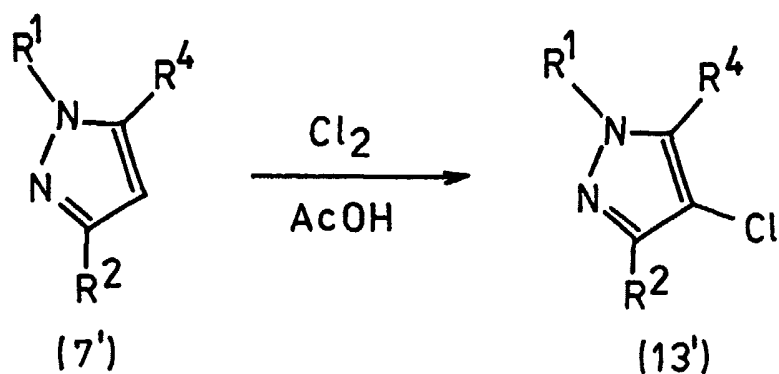
II. reakcióvázlat



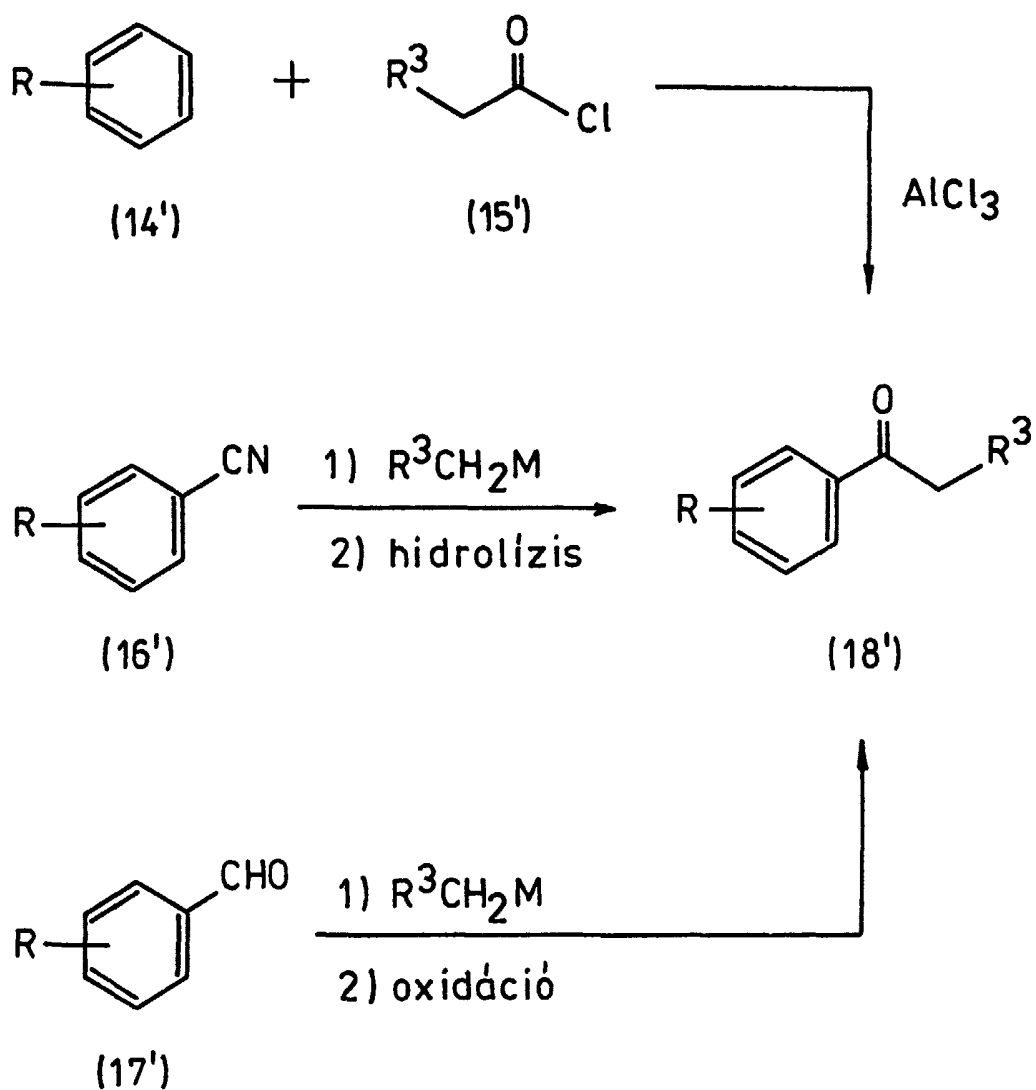
III. reakcióvázlat



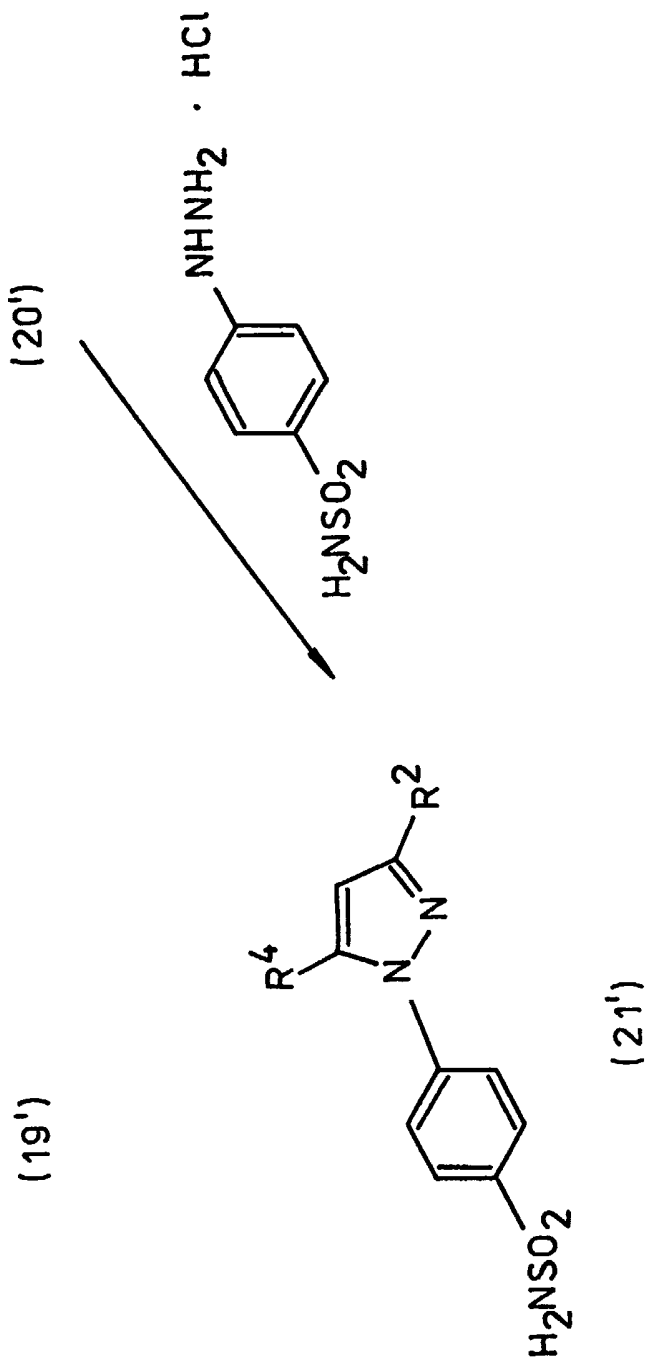
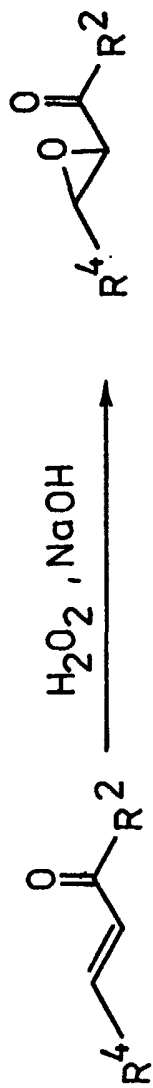
IV. reakcióvázlat



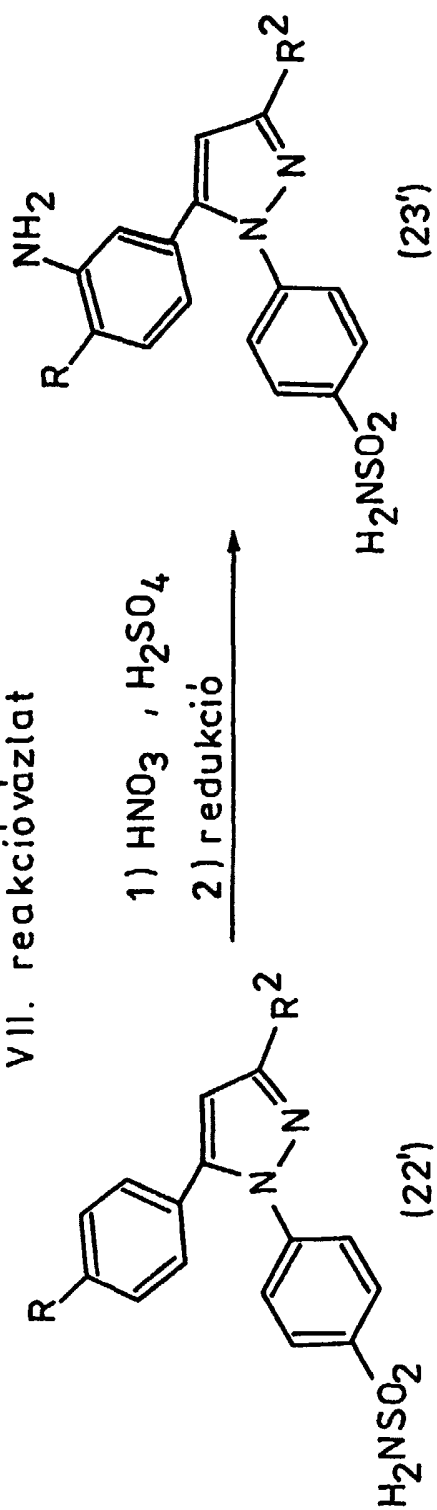
V. reakcióvázlat



VI. reakcióvázlat



VII. reakcióvázlat



VIII. reakcióvázlat

