



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

(см. прод.)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

C07F 9/6518 (2006.01)

C07F 9/6558 (2006.01)

C07F 9/6539 (2006.01)

C07F 9/6571 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005116689/04, 30.10.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.10.2003(30) Конвенционный приоритет:
01.11.2002 JP 2002-320153

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006

(45) Опубликовано: 10.11.2008 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 00/75120 A1, 14.12.2000, стр.375,
среднее соединение. EP 1148053 A1,
24.01.2000, с.81, параграф 181. JP 10-195063
A, 28.07.1998, реферат PATENT ABSTRACTS OF
JAPAN. US 5250504 A, 05.10.1993, таблица 1,
соединения 46 и 47. US 4835280 A, 30.05.1989,
соединения 18F и 19C. EP 0153850 A1,
04.09.1985, с.19, пример 3, с.19, примеры 1-
7. US 4172136 A, (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
01.06.2005(86) Заявка РСТ:
JP 03/13901 (30.10.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/039365 (13.05.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

МОМОСЕ Йю (JP),
САКАИ Нозому (JP),
МАЕКАВА Цуйоси (JP),
ХАЗАМА Масатоси (JP),
КАВАМУРА Тору (JP),
СЕРА Мисайо (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНИ
ЛИМИТЕД (JP)

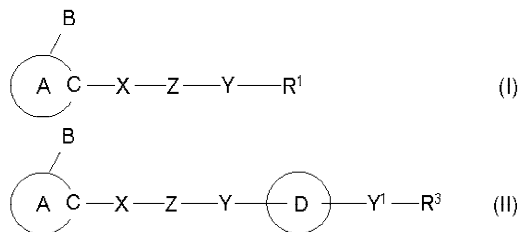
(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОПАТИИ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новому
соединению, представленному формулой (II),
которое обладает усиливающим продуцирование
или секрецию нейротрофического фактора
действием. Объектами изобретения также
являются фармацевтические средства или
средства для профилактики или лечения

невропатии, усиления продукции и лечения
нейротрофического фактора, для облегчения боли,
для защиты нерва, для профилактики и лечения
невропатической боли, содержащие соединение
формулы (I) или формулы (II). В соединениях
формул (I) и (II) символы и радикалы имеют
значения, приведенные в формуле изобретения.
Указанные средства имеют превосходное действие

и низкую токсичность. Предложены также способы лечения и профилактики вышеуказанных состояний с помощью соединений формул (I) или (II) и применения этих соединений для производства вышеуказанных средств. Кроме того, предложен способы получения заявленных соединений и промежуточных пиразольных соединений. 34 н. и 12 з.п. ф-лы, 1 табл.



(51) МПК

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

(56) (продолжение):

23.10.1979, примеры 10, 12, 13 и 15. US 3702330 A, 07.11.1972, примеры 6, 7 и 10. MONTEIRO, TANIA MARIA et al. "Synthesis and analgesic activity of new pyrazole-4-carboxanilides and (E)-3-pyrazol-4-ylpropenylanilides", Revista portuguesa de farmacia, 1999, v.49, № 4, p.153-160. БРАТЕНКО М.К. и др. 4-Функциональзамещенные 3-гетерил-пиразолы XI. 3-[-Арил(гетероарил)пиразол-4-ил]пропеновые и пропановые кислоты и их производные. - Ж.орг.химии, 2002, т.38, № 8, с.1223-1229, соединения VI е-з и VII г-е. ОHTA, MITSUAKI et al. "Novel 5-Hydroxytryptamine (5-HT3)receptor antagonists.I.Synthesis and structure-activity relationships of conformationally restricted fused imidazole derivatives", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1996, v.44, № 5, p.991-999. ZHANG, YUENLAND et al. "Chemotherapeutic studies on schistosomiasis. XXXIII. Synthesis of beta-(5-nitroimidazol-2-yl)acrylamides and related compounds", Yiyao Gongye (Pharmaceutical Industry), 1986, v.17, № 10, p.444-448. LING Y et al. "17-Imidazolyl, pyrazolyl, and isoxazolyl androstene derivatives. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome C17?20-lyase (P450(17alfa))", Journal of Medicinal Chemistry", 1997, v.40, № 20, p.3297-3304, scheme 3, step ii. PLATE R. et al. "Synthesis and muscarinic activities of 3-(pyrazolyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine derivatives", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1996, v.3, № 2, schemes 1 and 3. LEE C.S. et al. "Carbon-carbon-linked (Pyrazolylphenyl)oxazolidinones with antibacterial activity against multiple fastidious gram-negative bacteria", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2001, v.9, № 12, p.3243-3253, Scheme 1, step f. PLATE R. et al. "Synthesis and in vitro muscarinic activities of series of 3-pyrazol-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octanes", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2000, v.8, № 2, p.449-454, Scheme 1, step e. HARPER R.W. et al. "Leukotriene B4 (LTB4) receptor antagonists: a series of (hydroxyphenyl)pyrazoles", Journal of Medicinal Chemistry", 1994, v.37, № 15, p.2411-2420. "Гетероциклические соединения"./Под ред. Р.ЭЛЬДЕРФИЛДА. - М.: Иностранная литература, 1954, т.V, с.45-47. WO 01/14372 A, 01.03.2001, реферат, формула изобретения.

RU 2 3 3 7 6 8 2 C 2

RU 2 3 3 7 6 8 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

<i>A61K 31/415</i> (2006.01)	<i>A61K 31/433</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4155</i> (2006.01)	<i>A61K 31/662</i> (2006.01)
<i>A61K 31/416</i> (2006.01)	<i>A61K 31/665</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)	<i>C07D 231/12</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4184</i> (2006.01)	<i>C07F 9/40</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4178</i> (2006.01)	<i>C07F 9/6518</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4196</i> (2006.01)	<i>C07F 9/6558</i> (2006.01)
<i>A61K 31/422</i> (2006.01)	<i>C07F 9/6539</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4245</i> (2006.01)	<i>C07F 9/6571</i> (2006.01)
<i>A61K 31/427</i> (2006.01)	<i>C07D 401/12</i> (2006.01)

(to be continued)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005116689/04, 30.10.2003**(24) Effective date for property rights: **30.10.2003**(30) Priority:
01.11.2002 JP 2002-320153(43) Application published: **20.01.2006**(45) Date of publication: **10.11.2008 Bull. 31**(85) Commencement of national phase: **01.06.2005**(86) PCT application:
JP 03/13901 (30.10.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/039365 (13.05.2004)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**MOMOSE Jju (JP),
SAKAI Nozomu (JP),
MAEKAVA Tsujosi (JP),
KhAZAMA Masatosi (JP),
KAVAMURA Toru (JP),
SERA Misajo (JP)**

(73) Proprietor(s):

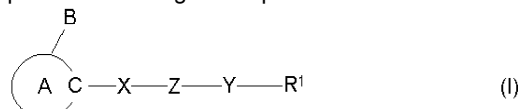
**TAKEDA FARMAS'JuTIKAL KOMPANI LIMITED
(JP)**

(54) **AGENT FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF NEUROPATHY**

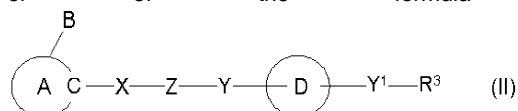
(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: subjects of invention are also pharmaceutical drugs or agents for prophylaxis and treatment of neuropathy, increase of production and treatment of the neurotrophic factor, for pain relief, for nerve protection, for prophylaxis and treatment of the neuropathic pain containing compound of the formula



or of the formula



. In the compounds of the formulas (I) and (II) symbols and radicals have the meanings mentioned in the invention formula. The specified agents have an excellent effect and low toxicity. There are also proposed ways of treatment and prophylaxis of the abovementioned conditions by means of the compounds of the formula (I) or (II) and application of these compounds for production of the abovementioned agents. Besides, one has proposed methods for production of the specified compounds and intermediate pyrazol compounds.

EFFECT: compound has an effect increasing production and secretion of the neurotrophic factor.

46 cl, 1 tbl, 233 ex

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)

RU 2 3 3 7 6 8 2 C 2

RU 2 3 3 7 6 8 2 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

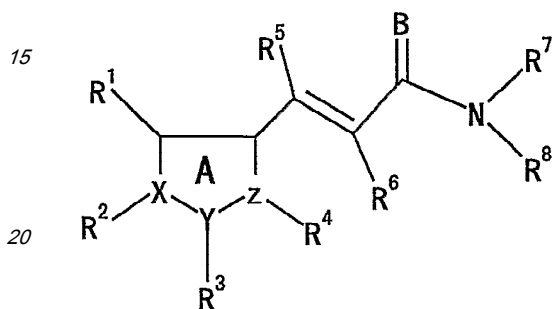
Настоящее изобретение относится к средству для профилактики или лечения невропатии или к средству для усиления продуцирования или секреции нейротрофического фактора.

- 5 Кроме того, настоящее изобретение относится к новому 5-членному ароматическому гетероциклическому соединению, обладающему усиливающим продуцирование или секрецию нейротрофического фактора действием, которое может быть использовано для профилактики или лечения невропатии и тому подобного.

Уровень техники

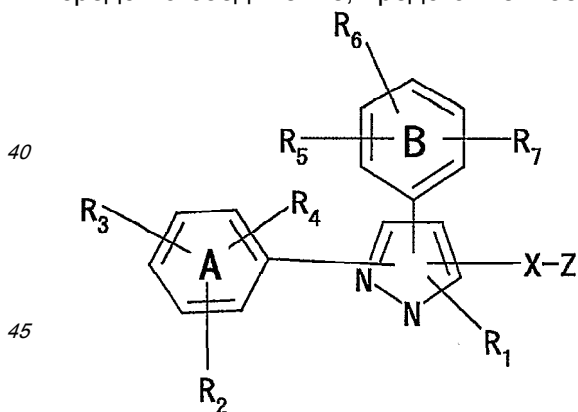
- 10 Что касается 5-членного ароматического гетероциклического соединения, то сообщалось о следующих соединениях.

(1) В качестве антагониста рецептора аденозина A1, соединение, представленное формулой:



- где A представляет собой ароматическое кольцо; X, Y и Z представляют собой, каждый, углерод, азот, кислород или серу; R¹ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; R², R³ и R⁴ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой водород, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил и тому подобное; R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой водород или низший алкил; B представляет собой кислород или серу; R⁷ и R⁸ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой водород, низший алкил, низшую алкокси, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный ариалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно защищенный карбоксиалкил и тому подобное (смотри Европейский патент EP-A-630894).

- 35 (2) В качестве противогиперлипидемического средства и противоиатериосклеротического средства соединение, представленное формулой:



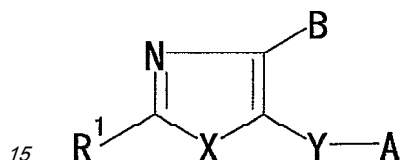
- где R₁ представляет собой C₁₋₆алкил; R₂ и R₅ представляют собой, каждый, независимо, водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси (за исключением трет-бутокс), трифторметил, фтор, хлор, фенил, фенокси или бензилокси; R₃ и R₆ представляют собой, каждый, независимо, водород, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, трифторметил, фтор, хлор, фенокси или бензилокси; R₄ и R₇ представляют собой, каждый, независимо, водород, C₁₋₃алкил, C₁₋₂алкокси, фтор или хлор;

X представляет собой $-(CH_2)_m-$ или $-(CH_2)_qCH=CH(CH_2)_q-$ (m равен 0, 1, 2 или 3, каждый из q равен 0, или один из них равен 0, а другой равен 1); и

Z представляет собой $-CH(OH)-CH_2-C(OH)R_{10}-CH_2-COOH$ (R_{10} представляет собой водород или C_{1-3} алкил);

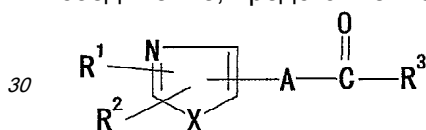
при условии, что каждое из колец A и B может иметь только одну группу, выбранную из трифторметила, фенокси и бензилокси, и $-X-Z$ присутствует в 4- или 5-положении пиразольного кольца и в орто-положении по отношению к R^1 (смотри заявку на Международный патент WO 86/00307).

(3) В качестве промотора продуцирования или секреции нейротропина соединение, представленное формулой:



где R^1 представляет собой атом галогена, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную тиольную группу или необязательно замещенную аминогруппу, A представляет собой необязательно замещенную ацильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гидроксигруппу или необязательно этерифицированную или амидированную карбоксильную группу, B представляет собой необязательно замещенную ароматическую группу, X представляет собой атом кислорода, атом серы или необязательно замещенный атом азота, и Y представляет собой дивалентную углеводородную группу или гетероциклическую группу, (смотри заявку на Международный патент WO 01/14372).

(4) В качестве регулятора действия рецептора, относящегося к ретиноидам, соединение, представленное формулой:



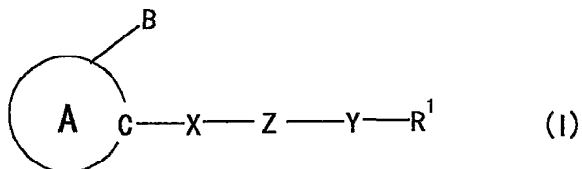
где R^1 представляет собой необязательно замещенную ароматическую углеводородную группу или необязательно замещенную ароматическую гетероциклическую группу; R^2 представляет собой водород или необязательно замещенную углеводородную группу; X представляет собой O, S или группу, представленную $-NR^4-$, где R^4 представляет собой водород или необязательно замещенную алкильную группу; A представляет собой необязательно замещенную ароматическую углеводородную группу или необязательно замещенную ароматическую гетероциклическую группу; R^3 представляет собой группу, представленную формулой: $-OR^5-$, где R^5 представляет собой водород или необязательно замещенную углеводородную группу, или $-NR^6R^7$, где R^6 и R^7 являются одинаковыми или различными и каждый из них представляет собой водород или необязательно замещенную углеводородную группу, или R^6 и R^7 могут образовывать кольцо вместе с соседним атомом азота (смотри заявку на Международный патент WO 00/01679).

Сущность изобретения

Объектом настоящего изобретения является средство для профилактики или лечения невропатии и средство для усиления продуцирования или секреции нейротрофического фактора, которые обладают превосходным действием и малотоксичны.

Следующим объектом настоящего изобретения является 5-членное ароматическое гетероциклическое соединение, обладающее превосходным профилактическим или терапевтическим действием на невропатию, и которое является малотоксичным.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, представленное формулой:



где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

В представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X, Z, Y и R¹ являются такими, как определено ниже,

при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-,

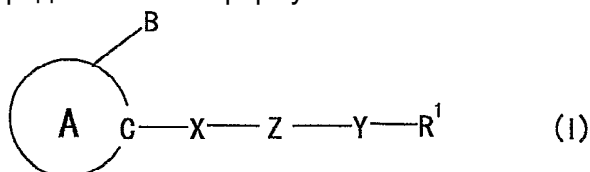
которое структурно характеризуется тем, что группа, представленная формулой: -X-Z-Y-R¹ [X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу; Z

представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу); Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; R¹ представляет собой

необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу] присоединена к составляющему кольцо атому углерода 5-членного ароматического гетероцикла, содержащего 2 или более атомов азота, демонстрирует превосходное действие на продуцирование или секрецию нейротрофического фактора, определяемое особенностями химической структуры, и на основе этих данных, создали настоящее изобретение.

Таким образом настоящее изобретение относится к

1) средству для профилактики или лечения невропатии, которое содержит соединение, представленное формулой:



где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который, кроме того, может иметь заместитель (заместители);

В представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

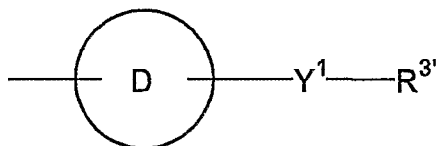
Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

R¹ представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу,

при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-, или его соль;

2) средство по указанному выше 1), где 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой пиразольное, оксадиазольное, тиадиазольное, триазольное или тетразольное кольцо;

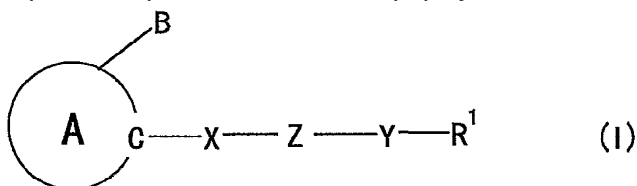
3) средство по указанному выше 1), где необязательно замещенная циклическая группа, представленная R¹, представляет собой группу, представленную формулой:



где D представляет собой кольцо, необязательно имеющее, кроме того, заместитель (заместители); Y^1 представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; R^3 представляет собой группу формулы:

$-SO_2R^4$, $-SOR^4$ или $-PO_3R^4R^5$, где R^4 и R^5 являются одинаковыми или различными и каждый из них представляет собой атом водорода, углеводородную группу или гетероциклическую группу, и R^4 и R^5 могут образовывать гетероцикл вместе с соседним оксо-замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода, или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

4) средство усиления продуцирования или секреции нейротрофического фактора, которое содержит соединение формулы



где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

Z представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ или $-NR^2CO-$ (R^2 представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

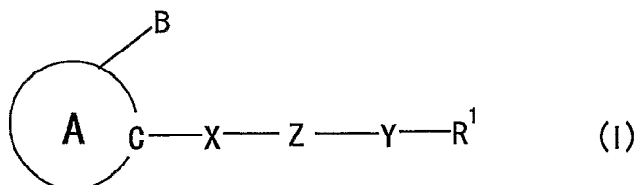
R^1 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу,

при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой $-O-$,

или его соль;

5) средство по указанному выше 4), где 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой пиразольное, оксадиазольное, тиадиазольное, триазольное или тетразольное кольцо;

6) средство для ослабления боли, содержащее соединение, представленное формулой:



где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

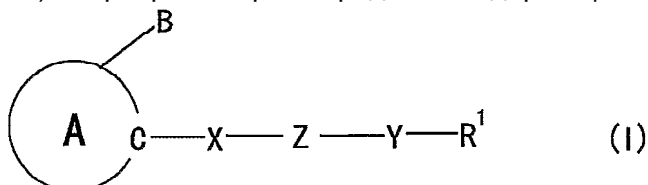
Z представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ или $-NR^2CO-$ (R^2 представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

R^1 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу, при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом А, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-, или его соль;

7) средство по указанному выше 6), где 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом А, представляет собой пиразольное, оксадиазольное, тиadiaзольное, триазольное или тетразольное кольцо;

8) нейтропротекторное средство, содержащее соединение, представленное формулой:



где

кольцо А представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

В представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

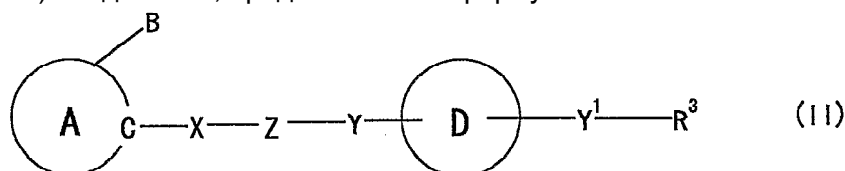
X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

R^1 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу, при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом А, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-, или его соль;

9) соединение, представленное формулой



где

кольцо А представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

В представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

Y и Y¹ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

D представляет собой кольцо, кроме того, необязательно имеющее заместитель (заместители);

R³ представляет собой необязательно замещенную ацильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу,

при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом А, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-,

и при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом А, представляет собой пиразол, X представляет собой метилен, Z представляет

собой -S-, и Y представляет собой связь, тогда кольцо, представленное D, не должно представлять собой оксадиазол,

или его соль;

10) соединение по указанному выше 9), где 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой пиразольное, оксадиазольное, тиадиазольное, триазольное или тетразольное кольцо;

11) соединение по указанному выше 9), где необязательно замещенная ацильная группа, представленная R^3 , представляет собой группу формулы:

$-SO_2R^4$, $-SOR^4$ или $-PO_3R^4R^5$, где R^4 и R^5 являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой атом водорода, углеводородную группу или гетероциклическую группу, и R^4 и R^5 могут образовывать гетероцикл вместе с соседним оксо-замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

12) соединение по указанному выше 9), где 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой пиразольное кольцо;

13) соединение по указанному выше 9), где B представляет собой необязательно замещенную ароматическую углеводородную группу или необязательно замещенную ароматическую гетероциклическую группу;

14) соединение по указанному выше 9), где X представляет собой дивалентную C_{1-8} алифатическую углеводородную группу;

15) соединение по указанному выше 9), где Z представляет собой $-CONR^2-$ (R^2 представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

16) соединение по указанному выше 9), где Y представляет собой связь или C_{1-4} алкилен;

17) соединение по указанному выше 9), где Y^1 представляет собой связь или C_{1-4} алкилен;

18) соединение по указанному выше 9), где кольцо, представленное D, представляет собой C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо;

19) соединение по указанному выше 9), которое представляет собой диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]бензил]фосфонат;

(2E)-N-[4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид;

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенил]акриламид;

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-пиразол-1-илметил)фенил]акриламид;

диэтил [4-((2E)-3-[1-метил-5-(2-тиенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]бензил]фосфонат;

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(3-метил-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил]акриламид;

(2E)-N-[4-(1H-бензимидазол-1-илметил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид;

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(метилсульфонил)метил]фенил]акриламид;

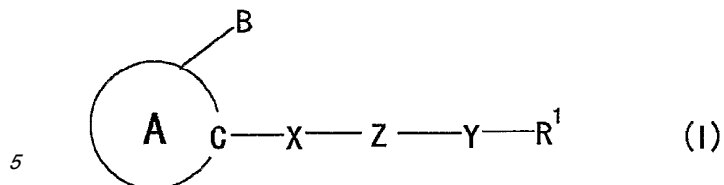
(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[гидрокси(2-пиридинил)метил]фенил]акриламид;

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(4-морфолинилметил)фенил]акриламид; или

(2E)-N-[4-[(этилсульфонил)метил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид;

20) фармацевтическое средство, содержащее соединение по указанному выше 9) или его пролекарство;

21) способ профилактики или лечения невропатии у млекопитающих, который включает введение соединения, представленного формулой:



где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

10 B представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

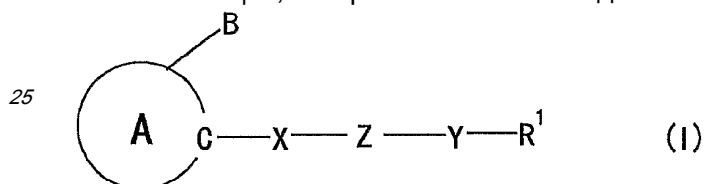
15 Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

R¹ представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу,

при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-,

20 или его соль, указанному млекопитающему;

22) способ усиления продуцирования или секреции нейротрофического фактора у млекопитающих, который включает введение соединения, представленного формулой:



где

30 кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

35 Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

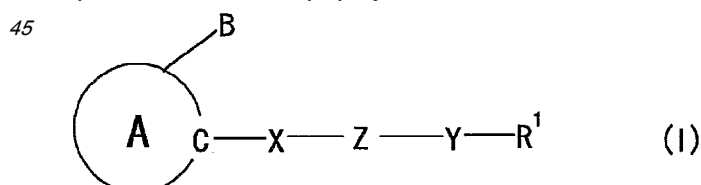
Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

R¹ представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу,

40 при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-,

или его соли, указанному млекопитающему;

23) способ ослабления боли у млекопитающих, который включает введение соединения, представленного формулой:



50 где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или

необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или optionally замещенную алкильную группу);

5 Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

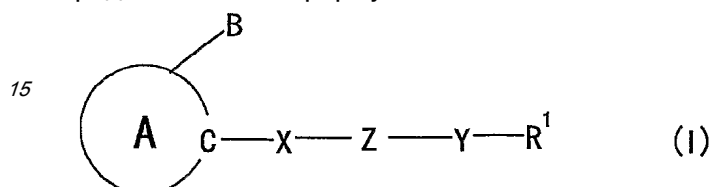
R¹ представляет собой optionally замещенную циклическую группу, optionally замещенную аминогруппу или optionally замещенную ацильную группу,

при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом

A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-,

10 или его соли, указанному млекопитающему;

24) способ защиты нерва у млекопитающего, который включает введение соединения, представленного формулой:



где

20 кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой optionally замещенную углеводородную группу или optionally замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

25 Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или optionally замещенную алкильную группу);

Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

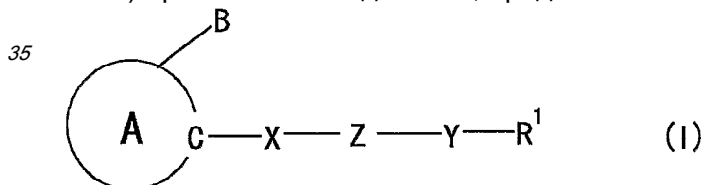
R¹ представляет собой optionally замещенную циклическую группу, optionally замещенную аминогруппу или optionally замещенную ацильную группу,

30 при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом

A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-,

или его соли, указанному млекопитающему;

25) применение соединения, представленного формулой:



где

40 кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой optionally замещенную углеводородную группу или optionally замещенную гетероциклическую группу;

45 X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или optionally замещенную алкильную группу);

Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

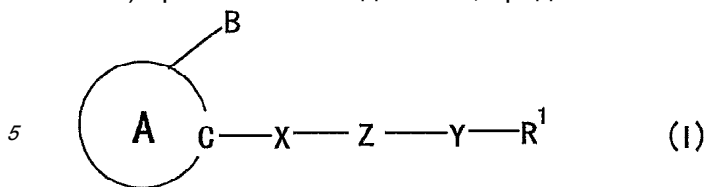
R¹ представляет собой optionally замещенную циклическую группу, optionally замещенную аминогруппу или optionally замещенную ацильную группу,

50 при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом

A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-,

или его соли, для получения средства для профилактики или лечения невропатии;

26) применение соединения, представленного формулой:



где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

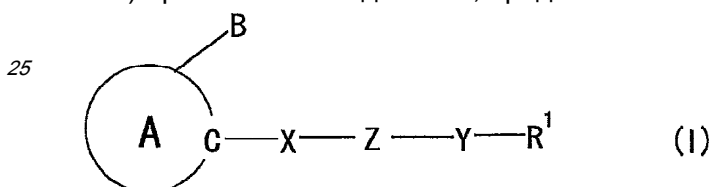
Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

R¹ представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу,

при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-, или его соли, для получения средства, усиливающего продуцирование или секрецию нейротрофического фактора;

27) применение соединения, представленного формулой:



где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

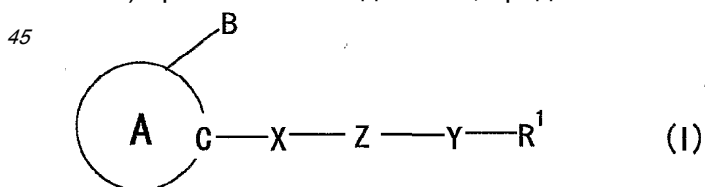
Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу);

Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

R¹ представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную ацильную группу,

при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-, или его соли, для получения средства для ослабления боли;

28) применение соединения, представленного формулой:



где

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или

необязательно замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или optionally замещенную алкильную группу);

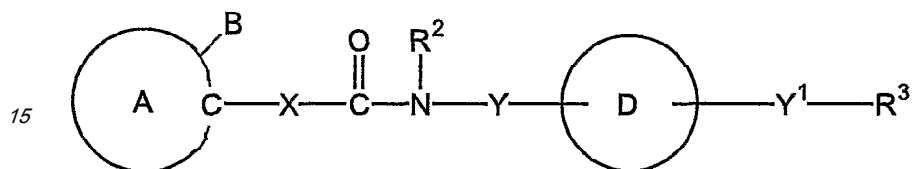
5 Y представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; и

R¹ представляет собой optionally замещенную циклическую группу, optionally замещенную аминогруппу или optionally замещенную ацильную группу, при условии, что, когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом

10 A, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-,

или его соли, для получения нейропротекторного средства;

29) способ получения соединения, представленного формулой:



где

20 кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители);

B представляет собой optionally замещенную углеводородную группу или optionally замещенную гетероциклическую группу;

X представляет собой дивалентную ациклическую углеводородную группу;

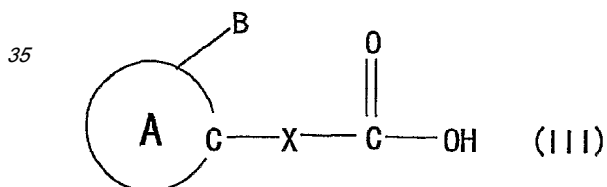
25 R² представляет собой атом водорода или optionally замещенную алкильную группу;

Y и Y¹ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу;

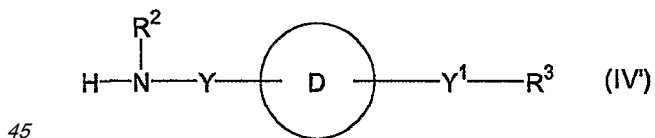
D представляет собой кольцо optionally имеющее, кроме того, заместитель (заместители); и

30 R³ представляет собой optionally замещенную ацильную группу или optionally замещенную гетероциклическую группу,

или его соли, который включает взаимодействие соединения, представленного формулой:

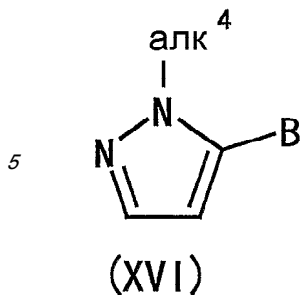


40 где каждый символ является таким, как определено выше, или его соли, с соединением, представленным формулой:



где каждый символ является таким, как определено выше, или с его солью;

30) способ получения соединения, представленного формулой:

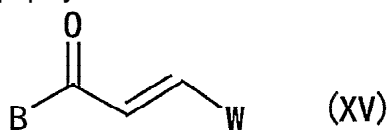


10 где

В представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу, и

алк⁴ представляет собой C₁₋₆алкильную группу или C₇₋₁₃аралкильную группу, или его соли, который включает взаимодействие соединения, представленного

15 формулой:



20 где W представляет собой -ОН или -N(алк²)(алк³), где алк² и алк³ являются одинаковыми или различными и каждый из них представляет собой C₁₋₆алкильную группу, и В является таким, как определено выше, или его соли, с C₁₋₆алкилгидразином или C₇₋₁₃аралкилгидразином, в присутствии кислоты; и тому подобное.

25 Подробное описание изобретения

Термины, используемые в настоящем описании, далее определены более конкретно.

В "5-членном ароматическом гетероцикле, содержащем 2 или более атомов азота, который может, кроме того, иметь заместитель (заместители)", обозначенном как кольцо А, в качестве "5-членного ароматического гетероцикла, содержащего 2 или более атомов азота", может быть рассмотрен, например, 5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота, кроме атомов углерода, в качестве атомов, составляющих часть кольца, и необязательно, кроме того, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота.

В качестве конкретных примеров "5-членного ароматического гетероцикла, содержащего 2 или более атомов азота", могут быть указаны, например, имидазольное кольцо, пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиadiaзольное кольцо, триазольное кольцо, тетразольное кольцо и тому подобное. Среди них пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиadiaзольное кольцо, триазольное кольцо и тетразольное кольцо являются предпочтительными, и пиразольное кольцо является особенно предпочтительным.

"5-членный ароматический гетероцикл, содержащий 2 или более атомов азота" может, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, атом галогена, необязательно замещенная углеводородная группа, необязательно замещенная гетероциклическая группа, необязательно замещенная гидроксигруппа, необязательно замещенная тиольная группа, необязательно замещенная аминогруппа и тому подобное.

В качестве указанного выше "атома галогена" могут быть указаны, например, атом фтора, атом хлора, атом брома и атом иода. Среди них, атом фтора и атом хлора являются предпочтительными.

В качестве "углеводородной группы", в указанной выше "необязательно замещенной углеводородной группе" могут быть указаны, например, алифатическая углеводородная группа, алициклическая углеводородная группа, ароматическая углеводородная группа, ароматическая алифатическая углеводородная группа, алициклическая алифатическая углеводородная группа и тому подобное.

В качестве алифатических углеводородных групп могут быть указаны, например,

алифатические углеводородные группы с прямой цепью или разветвленной цепью, содержащие 1-15 атомов углерода, в частности, алкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров алкильных групп могут быть указаны C₁.

5 10 алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-этилбутил, гептил, октил, нонил, децил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров алкенильных групп могут быть указаны C₂.

10 10 алкенильные группы, такие как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 1-октенил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров алкинильных групп могут быть указаны C₂.

15 10 алкинильные группы, такие как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-гептинил, 1-октинил и тому подобное.

В качестве алициклических углеводородных групп могут быть указаны, например, насыщенные или ненасыщенные алициклические углеводородные группы, содержащие 3-12 атомов углерода, в частности, циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, циклоалкадиенильная группа и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкильных групп могут быть указаны C₃.

10 циклоалкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[4.2.1]нонил, бицикло[4.3.1]децил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкенильных групп могут быть указаны C₃.

10 циклоалкенильные группы, такие как 2-циклопентен-1-ил, 3-циклопентен-1-ил, 2-циклогексен-1-ил, 3-циклогексен-1-ил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкадиенильных групп могут быть указаны

C₄₋₁₀ циклоалкадиенильные группы, такие как 2,4-циклопентадиен-1-ил, 2,4-циклогексадиен-1-ил, 2,5-циклогексадиен-1-ил и тому подобное.

В качестве ароматической углеводородной группы, может быть указана, например, C₆.

35 14 арильная группа и тому подобное. В качестве предпочтительных примеров арильной группы могут быть указаны фенил, нафтил, антрил, фенантрил, аценафтилен, бифенилил, инденил и тому подобное. Среди них, фенил, нафтил и тому подобное, являются предпочтительными. Арильная группа может быть частично насыщенной, и в качестве частично насыщенной арильной группы, может быть рассмотрен, например, дигидроинденил и тому подобное.

В качестве ароматической алифатической углеводородной группы может быть указана, например, C₇₋₁₃ ароматическая алифатическая углеводородная группа, и конкретно, аралкильная группа, аралалкенильная группа и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров аралкильной группы, может быть указана C₇.

45 13 аралкильная группа, такая как бензил, фенетил, фенилпропил, нафтилметил, бензгидрил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров аралалкенильной группы может быть указана C₈₋₁₃ аралалкенильная группа, такая как стирил и тому подобное.

В качестве алициклической алифатической углеводородной группы может быть указана, например, C₄₋₁₃ алициклическая алифатическая углеводородная группа, и конкретно, циклоалкилалкильная группа, циклоалкилалкенильная группа и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкилалкильной группы может быть указана C₄₋₁₃ циклоалкилалкильная группа, такая как циклопропилметил, циклопропилэтил,

циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкилалкенильной группы может быть указана C_{5-13} циклоалкилалкенильная группа, такая как циклопропилэтил, циклопентилэтил, циклогексилэтил и тому подобное.

- 5 Указанная выше "углеводородная группа" может иметь 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, атом галогена, нитро, оксо, C_{1-3} алкилендиокси, необязательно замещенная ароматическая гетероциклическая группа, необязательно замещенная неароматическая гетероциклическая группа, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно
- 10 замещенная гидроксигруппа, необязательно замещенная тиольная группа, необязательно замещенная ацильная группа и тому подобное.

В качестве атомов галогена могут быть указаны, например, атом фтора, атом хлора, атом брома и атом иода. Особенно предпочтительными являются атом фтора и атом хлора.

- 15 В качестве C_{1-3} алкилендиокси могут быть указаны, например, метилендиокси, этилендиокси и тому подобное.

- В качестве "ароматической гетероциклической группы" "необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы", может быть указана, например, 5-7-членная моноциклическая ароматическая гетероциклическая группа, которая содержит в качестве
- 20 атомов, составляющих часть кольца, кроме атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота, или конденсированная ароматическая гетероциклическая группа. В качестве конденсированной ароматической гетероциклической группы может быть указана, например, группа, где эти 5-7-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы конденсируются с 6-членным кольцом,
- 25 содержащим 1 или 2 атома азота, бензольным кольцом, 5-членным кольцом, содержащим 1 атом серы и тому подобное.

- В качестве предпочтительных примеров "ароматической гетероциклической группы" могут быть указаны фурил (например, 2-фурил, 3-фурил), тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (например,
- 30 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил), пиазинил (например, 2-пиазинил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), имидазолил (например, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), пиазолил (например, 1-пиазолил, 3-пиазолил, 4-пиазолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил),
- 35 изоксазолил, тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), изотиазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил), тиадиазолил (например, 1,3,4-тиадиазол-2-ил), триазолил (например, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-2-ил, 1,2,3-триазол-4-ил), тетразолил (например, тетразол-1-ил, тетразол-5-ил), хинолил
- 40 (например, 2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил), хиназолил (например, 2-хиназолил, 4-хиназолил), хиноксалил (например, 2-хиноксалил), бензофурил (например, 2-бензофурил, 3-бензофурил), бензотиенил (например, 2-бензотиенил, 3-бензотиенил), бензоксазолил (например, 2-бензоксазолил), бензотиазолил (например, 2-бензотиазолил), бензимидазолил (например, бензимидазол-1-ил, бензимидазол-2-ил), индолил (например,
- 45 индол-1-ил, индол-3-ил), 1Н-индазолил (например, 1Н-индазол-3-ил), 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиазинил (например, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил), 1Н-пирролопиридинил (например, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил), 1Н-имидазопиридинил (например, 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил, 1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-ил), 1Н-имидазопиазинил (например, 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиазин-2-ил), триазинил, изохинолил, бензоксадиазолил,
- 50 бензотиадиазолил, бензтриазолил и тому подобное.

В качестве "неароматической гетероциклической группы" "необязательно замещенной неароматической гетероциклической группы", может быть указана, например, 5-7-членная моноциклическая неароматическая гетероциклическая группа, которая содержит 1-4

гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота, в качестве атомов, составляющих часть кольца, кроме атомов углерода, или конденсированная неароматическая гетероциклическая группа. В качестве конденсированной неароматической гетероциклической группы может быть указана, например, группа, где
 5 эти 5-7-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы конденсированы с 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 атома азота, с бензольным кольцом, 5-членным кольцом, содержащим 1 атом серы и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров неароматической гетероциклической группы могут быть указаны пирролидинил (например, 1-пирролидинил), пиперидинил (например,
 10 пиперидино), морфолинил (например, морфолино), тиоморфолинил (например, тиоморфолино), пиперазинил (например, 1-пиперазинил), гексаметилениминил (например, гексаметиленимин-1-ил), оксазолидинил (например, оксазолидин-3-ил), тиазолидинил (например, тиазолидин-3-ил), имидазолидинил (например, имидазолидин-3-ил), имидазолинил (например, имидазолин-1-ил, имидазолин-2-ил), оксазолинил (например,
 15 оксазолин-2-ил), тиазолинил (например, тиазолин-2-ил), оксазинил (например, оксазин-2-ил), тетрагидрофуранил, азепанил, тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил), дигидробензофуранил, диоксоланил, дитиоланил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил и тому подобное.

Указанная выше ароматическая гетероциклическая группа и неароматическая
 20 гетероциклическая группа могут иметь 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, нитро, гидроксигруппа, амино, оксо, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такой как метил и этил, C₁₋₆алкокси группа,
 25 необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метокси и этокси, C₆₋₁₄арил (например, фенил) и тому подобное.

В качестве "необязательно замещенной аминогруппы" может быть указана, например, аминогруппа, необязательно моно- или ди-замещенная C₁₋₁₀алкильной группой, C₂₋₁₀
 30 алкенильной группой, C₃₋₁₀циклоалкильной группой, C₃₋₁₀циклоалкенильной группой, C₆₋₁₄арильной группой, C₇₋₁₃аралкильной группой, C₁₋₁₃ацильной группой или гетероарильной группой, каждая из них необязательно имеет заместители.

Здесь, в качестве C₁₋₁₀алкильной группы, C₂₋₁₀алкенильной группы, C₃₋₁₀циклоалкильной группы, C₃₋₁₀циклоалкенильной группы, C₆₋₁₄арильной группы и C₇₋₁₃аралкильной группы
 35 могут быть указаны группы, представленные как "углеводородная группа" "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А.

В качестве указанной выше C₁₋₁₃ацильной группы могут быть указаны группы, представленные как ацильная группа "необязательно замещенной ацильной группы", которая будет указана далее. Ацильная группа предпочтительно представляет собой
 40 формил, C₁₋₁₀алкилкарбонил, C₁₋₆алкоксикарбонил, C₆₋₁₄арилкарбонил, C₇₋₁₃аралкилкарбонил, 5- или 6-членный ароматический гетероциклкарбонил, 5- или 6-членный неароматический гетероциклкарбонил и тому подобное.

Здесь, в качестве предпочтительных примеров C₁₋₁₀алкилкарбонила могут быть указаны
 45 ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексаноил, гептаноил, октаноил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров C₁₋₆алкоксикарбонила могут быть указаны, например, трет-бутоксикарбонил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров C₆₋₁₄арилкарбонила могут быть указаны
 50 бензоил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров C₇₋₁₃аралкилкарбонила могут быть указаны бензилкарбонил, фенетилкарбонил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров 5- или 6-членного ароматического гетероциклкарбонила могут быть указаны фурилкарбонил, пирролилкарбонил,

тиенилкарбонил, пиридилкарбонил и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров 5- или 6-членного неароматического гетероциклкарбонила могут быть указаны тетрагидрофурилкарбонил и тому подобное.

В качестве указанной выше гетероарильной группы могут быть указаны, например, ароматические гетероциклические группы, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А. Среди них, пиридил, имидазолил, триазилил, пиримидинил и тому подобное, являются предпочтительными.

Эти C₁₋₁₀алкильная группа, C₂₋₁₀алкенильная группа, C₃₋₁₀циклоалкильная группа, C₃₋₁₀циклоалкенильная группа, C₆₋₁₄арильная группа, C₇₋₁₃аралкильная группу, C₁₋₁₃ацильная группа и гетероарильная группа могут иметь 1-6, предпочтительно, 1 или 2 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), C₁₋₆алкильная группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метил и трифторметил, C₁₋₆алкокси группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метокси и этокси, гидроксид, нитро, амина, C₁₋₆алкилсульфонильная группа (например, метилсульфонил) и тому подобное.

В качестве замещенной аминогруппы могут быть указаны, например, моно- или ди-C₁₋₁₀алкиламино (например, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, этилметиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди-C₂₋₁₀алкениламино (например, диаллиламино), моно- или ди-C₃₋₁₀циклоалкиламино (например, циклогексиламино), моно- или ди-C₁₋₁₀алкилкарбоксамид (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди-C₆₋₁₄ариламино (например, фениламино), N-C₁₋₁₀алкил-N-C₆₋₁₄ариламино (например, N-метил-N-фениламино), N-C₁₋₁₀алкил-N-C₇₋₁₃аралкиламино (например, N-метил-N-бензиламино), моно- или ди-C₁₋₆алкоксикарбоксамид (например, трет-бутоксикарбоксамид), моно- или ди-C₆₋₁₄арилкарбоксамид (например, фенилкарбоксамид), моно- или ди-C₇₋₁₃аралкилкарбоксамид (например, бензилкарбоксамид, фенетилкарбоксамид), моно- или ди-5- или 6-членный ароматический гетероциклкарбоксамид (например, фурилкарбоксамид, пирролилкарбоксамид, тиенилкарбоксамид, пиридилкарбоксамид), моно- или ди-5- или 6-членный неароматический гетероциклкарбоксамид (например, тетрагидрофурилкарбоксамид) и тому подобное.

В качестве "необязательно замещенной гидроксигруппы" могут быть указаны, например, гидроксигруппа, необязательно замещенная C₁₋₁₀алкильной группой, C₂₋₁₀алкенильной группой, C₃₋₁₀циклоалкильной группой, C₃₋₁₀циклоалкенильной группой, C₆₋₁₄арильной группой, C₇₋₁₃аралкильной группой, C₁₋₁₃ацильной группой или гетероарильной группой, каждая из них является необязательно замещенной и тому подобное.

Здесь, в качестве C₁₋₁₀алкильной группы, C₂₋₁₀алкенильной группы, C₃₋₁₀циклоалкильной группы, C₃₋₁₀циклоалкенильной группы, C₆₋₁₄арильной группы и C₇₋₁₃аралкильной группы могут быть указаны группы, представленные как "углеводородная группа", "необязательно замещенная углеводородная группа", представленные как заместители для кольца А.

В качестве C₁₋₁₃ацильной группы могут быть указаны группы, представленные как заместитель указанной выше "необязательно замещенной аминогруппы".

В качестве гетероарильной группы могут быть указаны, например, ароматические гетероциклические группы, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А. Среди них, пиридил, имидазолил, триазилил, пиримидинил и тому подобное являются предпочтительными.

Эти C₁₋₁₀алкильная группа, C₂₋₁₀алкенильная группа, C₃₋₁₀циклоалкильная группа, C₃₋₁₀циклоалкенильная группа, C₆₋₁₄арильная группа, C₇₋₁₃аралкильная группа, C₁₋₁₃ацильная группа и гетероарильная группа могут иметь 1 или 2 заместителя в замещаемых

положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), C₁₋₆алкильная группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метил и трифторметил, C₁₋₆алкокси группа, 5 необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метокси и этокси, гидроксид, нитро, амино, C₁₋₆алкилсульфонильная группа (например, метилсульфонил) и тому подобное.

В качестве замещенной гидроксигруппы могут быть указаны, например, алкокси группа, алкенилокси группа, циклоалкилокси группа, циклоалкенилокси группа, арилокси группа, 10 аралкилокси группа, ацилокси группа, гетероарилокси группа, каждая из них является необязательно замещенной и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров алкокси группы, может быть указана C₁₋₁₀алкокси группа, такая как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, изопентилокси, неопентилокси, 15 гексилокси, гептилокси, нонилокси и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров алкенилокси группы, может быть указана C₂₋₁₀алкенилокси группа, такая как аллилокси, кротилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкилокси группы, может быть указана C₃₋₁₀циклоалкилокси группа, такая как циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси и 20 тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкенилокси группы, может быть указана C₃₋₁₀циклоалкенилокси группа, такая как 2-циклопентенилокси, 2-циклогексенилокси и 25 тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров арилокси группы, может быть указана C₆₋₁₄арилокси группа, такая как фенокси, нафтилокси и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров аралкилокси группы, может быть указана C₇₋₁₃аралкилокси группа, такая как бензилокси, фенетилокси, нафтилметилокси и тому 30 подобное.

В качестве предпочтительных примеров ацилокси группы может быть указана C₂₋₁₃ацилокси группа, такая как C₁₋₆алкилкарбонилокси группа (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси) и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров гетероарилокси группы может быть указана 5-7- 35 членная моноциклическая гетероарилокси группа, такая как 2-пиридилокси, 3-пиридилокси, 2-имидазолилокси, 2-пиримидинилокси, 1,2,4-триазол-5-илокси и тому подобное.

Указанная выше алкокси группа, алкенилокси группа, циклоалкилокси группа, циклоалкенилокси группа, арилокси группа, аралкилокси группа, ацилокси группа и 40 гетероарилокси группа могут иметь 1-3, предпочтительно, 1 или 2 заместителя, в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), C₁₋₆алкильная группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метил и трифторметил, C₁₋₆алкокси 45 группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метокси и этокси, гидроксид, нитро, амино, C₁₋₆алкилсульфонильная группа (например, метилсульфонил) и тому подобное.

В качестве необязательно замещенной тиольной группы может быть указана, например, тиольная группа, необязательно замещенная C₁₋₁₀алкильной группой, C₂₋₁₀алкенильной группой, C₃₋₁₀циклоалкильной группой, C₃₋₁₀циклоалкенильной группой, C₆₋₁₄арильной группой, C₇₋₁₃аралкильной группой, C₁₋₁₃ацильной группой или гетероарильной группой, 50 каждая из них является необязательно замещенной и тому подобное.

Здесь, в качестве C₁₋₁₀алкильной группы, C₂₋₁₀алкенильной группы, C₃₋₁₀циклоалкильной

группы, C₃₋₁₀циклоалкенильной группы, C₆₋₁₄арильной группы, C₇₋₁₃аралкильной группы, C₁₋₁₃ацильной группы и гетероарильной группы могут быть указаны группы, соответственно, представленные в указанной выше "необязательно замещенной гидроксигруппе". Эти группы могут иметь 1 или 2 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), C₁₋₆алкильная группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метил и трифторметил, C₁₋₆алкокси группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метокси и этокси, гидроксид, нитро, amino, C₁₋₆алкилсульфонильная группа (например, метилсульфонил), оксо и тому подобное.

В качестве замещенной тиольной группы могут быть указаны, например, алкилтио группа, алкенилтио группа, циклоалкилтио группа, циклоалкенилтио группа, арилтио группа, аралкилтио группа, ацилтио группа, гетероарилтио группа, каждая из них является необязательно замещенной и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров алкилтио группы может быть указана C₁₋₁₀алкилтио группа, такая как метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио, изопентилтио, неопентилтио, гексилтио, гептилтио, нонилтио и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров алкенилтио группы может быть указана C₂₋₁₀алкенилтио группа, такая как аллилтио, кротилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкилтио группы может быть указана C₃₋₁₀циклоалкилтио группа, такая как циклобутилтио, циклопентилтио, циклогексилтио и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров циклоалкенилтио группы может быть указана C₃₋₁₀циклоалкенилтио группа, такая как 2-циклопентенилтио, 2-циклогексенилтио и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров арилтио группы может быть указана C₆₋₁₄арилтио группа, такая как фенилтио, нафтилтио и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров аралкилтио группы может быть указана C₇₋₁₃аралкилтио группа, такая как бензилтио, фенетилтио, нафтилметилтио и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров ацилтио группы может быть указана C₂₋₁₃ацилтио группа, такая как C₁₋₆алкилкарбонилтио группа (например, ацетилтио, пропионилтио, бутирилтио, изобутирилтио) и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров гетероарилтио группы может быть указана 5-7-членная моноциклическая гетероарилтио группа, такая как 2-пиридилтио, 3-пиридилтио, 2-имидазолилтио, 2-пиримидинилтио, 1,2,4-триазол-5-илтио и тому подобное.

Указанная выше алкилтио группа, алкенилтио группа, циклоалкилтио группа, циклоалкенилтио группа, арилтио группа, аралкилтио группа, ацилтио группа и гетероарилтио группа могут иметь 1 или 2 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такой как метил и трифторметил, C₁₋₆алкокси, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метокси и этокси, гидроксид, нитро, amino, C₁₋₆алкилсульфонил (например, метилсульфонил), оксо и тому подобное.

В качестве ацильной группы "необязательно замещенной ацильной группы" может быть указана, например, группа, представленная формулой: -COR⁴, -CO-OR⁴, -SO₂R⁴, -SOR⁴, -PO₃R⁴R⁵ [то есть, -P(=O)(OR⁴)(OR⁵)], -CO-NR^{4a}R^{5a}, -CS-NR^{4a}R^{5a} и -SO₂-NR^{4a}R^{5a}, где R⁴ и R⁵ являются одинаковыми или различными, и каждый из них

представляет собой атом водорода, углеводородную группу или гетероциклическую группу, или R^4 и R^5 могут образовывать гетероцикл вместе с соседним оксо-замещенным атомом фосфора и 2 атомами кислорода; R^{4a} и R^{5a} являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой атом водорода, углеводородную группу или гетероциклическую группу, или R^{4a} и R^{5a} могут образовывать азотсодержащий гетероцикл вместе с соседним атомом азота и тому подобное.

В качестве "углеводородной группы" для R^4 , R^5 , R^{4a} или R^{5a} могут быть указаны группы, представленные как "углеводородная группа" "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А.

Углеводородная группа предпочтительно представляет собой C_{1-10} алкильную группу (предпочтительно метил, этил, пропил, бутил, трет-бутил, пентил, 1-этилпропил, 2,2-диметилпропил); C_{2-10} алкинил группа (предпочтительно 2-пропинил); C_{3-10} циклоалкильную группу, которая может быть конденсирована с бензольным кольцом (предпочтительно циклопропил, циклогексил); C_{6-14} арильную группу, которая может быть конденсирована с C_{3-10} циклоалканом (предпочтительно, цикlopентаном) (предпочтительно фенил, дигидроинденил, бифенилил); C_{7-13} аралкильную группу (предпочтительно бензил, фенетил, фенилпропил, нафтилметил, бензгидрил) и тому подобное.

В качестве "гетероциклической группы" для R^4 , R^5 , R^{4a} или R^{5a} могут быть указаны ароматическая гетероциклическая группа и неароматическая гетероциклическая группа, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы" представленные как заместители для кольца А.

Гетероциклическая группа предпочтительно представляет собой тиазолил, оксазолил, изотиазолил, изоксазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, хинолил, изохинолил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и тому подобное.

В качестве гетероцикла, образованного R^4 и R^5 вместе с соседним оксо-замещенным атомом фосфора и 2 атомами кислорода, может быть рассмотрен, например, 4-7-членный гетероцикл, содержащий оксо-замещенный атом фосфора и 2 атома кислорода, кроме атомов углерода, в качестве атомов, составляющих часть кольца, которое может, кроме того, содержать 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома азота и атома серы и тому подобное. В качестве предпочтительных примеров такого гетероцикла может быть рассмотрен 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинан; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфоран, 2-оксид-4,7-дигидро-1,3,2-диоксафосфепин и тому подобное.

В качестве "азотсодержащего гетероцикла", образованного R^{4a} и R^{5a} вместе с соседним атомом азота, может быть рассмотрен, например, 5-7-членный азотсодержащий гетероцикл, содержащий, по меньшей мере, один атом азота, кроме атомов углерода, в качестве атома, составляющего часть кольца, который может, кроме того, содержать 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота и тому подобное. В качестве предпочтительных примеров такого азотсодержащего гетероцикла могут быть указаны, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин и тому подобное.

Ацильная группа может иметь 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя может быть рассмотрен, например, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такой как метил и этил, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метокси и этокси, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), нитро, гидроксид, аминоксид необязательно моно- или ди-замещенная C_{1-6} алкилом (например, метилом, этилом) и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров ацильной группы могут быть указаны формил, карбоксил, карбамоил, тиокарбамоил, C_{1-10} алкилкарбонил (например, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексаноил, гептаноил, октаноил), C_2 -

₁₀алкенилкарбонил (например, кротоноил), С₃₋₁₀циклоалкилкарбонил (например, циклобутанкарбонил, цикlopентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), С₃₋₁₀циклоалкенилкарбонил (например, 2-циклогексенкарбонил), С₆₋₁₄арилкарбонил (например, бензоил, 1-нафтоил, 2-нафтоил), С₇₋₁₃аралкилкарбонил (например, бензилкарбонил, фенетилкарбонил), ароматический гетероциклический карбонил (например, никотиноил, изоникотиноил), неароматический гетероциклический карбонил (например, пирролидинилкарбонил, пиперидинокарбонил), С₁₋₆алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил), С₆₋₁₄арилоксикарбонил (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), С₇₋₁₃аралкилоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил), моно- или ди-(С₁₋₆алкил необязательно имеющий 1-3 заместителя, выбранные из атома галогена и С₁₋₆алкоксикарбонил)карбамоил (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, этилметилкарбамоил, пропилкарбамоил, трифторэтилкарбамоил), моно- или ди-(С₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена)тиокарбамоил (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил), С₆₋₁₄арилкарбамоил (например, фенилкарбамоил), С₃₋₁₀циклоалкилкарбамоил (например, циклопропилкарбамоил), С₇₋₁₃аралкилкарбамоил (например, бензилкарбамоил), С₁₋₆алкоксикарбамоил (например, метоксикарбамоил), С₁₋₁₀алкилсульфинильная группа (например, метилсульфинил, этилсульфинил), С₁₋₁₀алкилсульфонильная группа (например, метилсульфонил, этилсульфонил), С₆₋₁₄арилсульфонил (например, фенилсульфонил), (моно- или ди-С₁₋₁₀алкил)фосфоно группа необязательно образующая кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил), моно- или ди-(С₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена)сульфамоил (например, метилсульфамоил, этилсульфамоил) и тому подобное.

"Углеродородная группа" "необязательно замещенной углеродородной группы", представленная в качестве заместителей для кольца А, предпочтительно представляет собой С₁₋₁₀алкильную группу, С₆₋₁₄арильную группу, С₃₋₁₀циклоалкильную группу, С₇₋₁₃аралкильную группу, С₈₋₁₃арилалкенильную группу, С₄₋₁₃циклоалкилалкильную группу и тому подобное. Углеродородная группа, более предпочтительно, представляет собой С₁₋₁₀алкильную группу, С₆₋₁₄арильную группу и тому подобное.

Заместитель "необязательно замещенной углеродородной группы" предпочтительно представляет собой С₁₋₆алкокси группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такую как метокси и этокси, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), нитро, гидроксид, амина, С₁₋₃алкилендиокси (например, метилендиокси, этилендиокси) и тому подобное. Количество заместителей составляет, например, 1-3.

В качестве "гетероциклической группы" "необязательно замещенной гетероциклической группы", представленной в качестве заместителей для кольца А, могут быть указаны группы, представленные как указанная выше "гетероциклическая группа" для указанного выше R⁴.

Гетероциклическая группа предпочтительно представляет собой азолильную группу, необязательно конденсированную с бензольным кольцом, такую как пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и тому подобное.

Указанная выше гетероциклическая группа может иметь 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя может быть указана, например, необязательно замещенная алифатическая углеродородная группа, необязательно замещенная алициклическая углеродородная группа, необязательно замещенная ароматическая углеродородная группа, необязательно замещенная ароматическая гетероциклическая группа, необязательно замещенная неароматическая гетероциклическая группа, атом галогена, нитро, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенная

гидроксигруппа, необязательно замещенная тиольная группа, необязательно замещенная ацильная группа, C₁₋₃алкилендиокси, оксо и тому подобное.

Здесь, в качестве "алифатической углеводородной группы", "алициклической углеводородной группы" и "ароматической углеводородной группы" "необязательно замещенной алифатической углеводородной группы", "необязательно замещенной алициклической углеводородной группы" и "необязательно замещенной ароматической углеводородной группы", могут быть указаны группы, представленные как "углеводородная группа" "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А.

В качестве заместителей "алифатической углеводородной группы", "алициклической углеводородной группы" и "ароматической углеводородной группы" могут быть указаны группы, представленные как "заместитель" "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А. Положение замещения и количество замещений не являются как-либо ограниченными. Количество замещений предпочтительно составляет 1-3.

В качестве "необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы" и "необязательно замещенной неароматической гетероциклической группы" могут быть указаны группы, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А.

Кроме того, в качестве "атома галогена", "необязательно замещенной аминогруппы", "необязательно замещенной гидроксигруппы", "необязательно замещенной тиольной группы", "необязательно замещенной ацильной группы" и "C₁₋₃алкилендиокси", могут быть указаны группы, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А.

В качестве "необязательно замещенной гидроксигруппы", "необязательно замещенной тиольной группы" и "необязательно замещенной аминогруппы", представленных как заместители для кольца А, могут быть указаны группы, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А.

Заместитель для кольца А предпочтительно представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу, более предпочтительно, C₁₋₁₀алкильную группу, C₆₋₁₄арильную группу, C₇₋₁₃аралкильную группу и тому подобное. Заместитель для кольца А представляет собой, особенно предпочтительно, C₁₋₆алкильную группу (предпочтительно, метил и тому подобное).

Кольцо А предпочтительно представляет собой имидазольное кольцо, пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо или тетразольное кольцо (предпочтительно пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо или тетразольное кольцо, более предпочтительно, пиразольное кольцо), каждое из которых может иметь 1 или 2 заместителя (предпочтительно, C₁₋₆алкильную группу, такую как метил и тому подобное), выбранных из C₁₋₁₀алкильной группы, C₆₋₁₄арильной группы и C₇₋₁₃аралкильной группы.

В качестве "необязательно замещенной углеводородной группы" и "необязательно замещенной гетероциклической группы" для В, соответственно, используются группы, представленные как заместители для кольца А. Здесь, углеводородная группа

"необязательно замещенной углеводородной группы" предпочтительно представляет собой алициклическую углеводородную группу или ароматическую углеводородную группу. В дополнение к этому, гетероциклическая группа "необязательно замещенной гетероциклической группы" предпочтительно представляет собой ароматическую гетероциклическую группу.

В предпочтительно представляет собой необязательно замещенную ароматическую углеводородную группу или необязательно замещенную ароматическую гетероциклическую группу.

В, кроме того, предпочтительно представляет собой необязательно замещенную C₆-

14арильную группу, необязательно замещенную 5-7-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу и тому подобное. В качестве предпочтительных конкретных примеров В, может быть указана С₆₋₁₄арильная группа (предпочтительно, фенил, нафтил) и 5-7-членная моноциклическая ароматическая гетероциклическая группа (предпочтительно фурил, тиенил, пиридил, пиримидинил), каждая из них необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из С₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такого как метил и этил, С₁₋₆алкокси, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такой как метокси и этокси, атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома иода), нитро, формила и С₁₋₃алкилендиокси (например, метилендиокси).

Среди них, С₆₋₁₄арильная группа (предпочтительно, фенил) и 5-7-членная моноциклическая ароматическая гетероциклическая группа (предпочтительно, фурил, тиенил, пиридил, пиримидинил), каждая из них необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из С₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), С₁₋₆алкокси, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), и атом галогена (предпочтительно, атом фтора, атом хлора, атом брома), являются предпочтительными.

В, особенно предпочтительно, представляет собой С₆₋₁₄арильную группу (предпочтительно, фенил), необязательно имеющую атом галогена (предпочтительно, атом фтора).

"Дивалентная ациклическая углеводородная группа" для Х может представлять собой дивалентную углеводородную группу с прямой цепью или разветвленной цепью, и насыщенную или ненасыщенную, постольку, поскольку она является ациклической.

В качестве "дивалентной ациклической углеводородной группы" может быть указана, например, "дивалентная алифатическая углеводородная группа". В частности, предпочтительной является дивалентная С₁₋₈алифатическая углеводородная группа, представленная следующими группами.

(1) С₁₋₈алкиленом (например, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -(CH(CH₃))₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂- и тому подобное);

(2) С₂₋₈алкениленом (например, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂- и тому подобное) и так далее.

С₂₋₈алкенилен охватывает как его Е форму, так и Z форму.

"Дивалентная ациклическая углеводородная группа" предпочтительно представляет собой С₁₋₄алкилен или С₂₋₄алкенилен, более предпочтительно, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH=CH- и тому подобное. Х представляет собой, особенно предпочтительно, -CH=CH- и тому подобное.

Z представляет собой -O-, -S-, -NR²-, -CONR²- или -NR²CO- (R² представляет собой атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу).

В необязательно замещенной алкильной группе для R², в качестве алкильной группы, может быть указана, например, С₁₋₆алкильная группа (например, метил, этил, пропил, изопропил). Алкильная группа может иметь 1-3 заместителя. В качестве такого заместителя, может быть рассмотрен, например, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), С₁₋₆алкокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода) такая как метокси и этокси, гидроксид, нитро, амино и тому подобное.

R² предпочтительно представляет собой атом водорода или С₁₋₆алкильную группу, более предпочтительно, атом водорода.

Z представляет собой предпочтительно -CONR²- (R² является таким, как определено выше), более предпочтительно, -CONH- (в настоящем изобретении, атом углерода (C)

из -CONR²- является связанным с X, и атом азота (N) в ней является связанным с Y).

В качестве дивалентной ациклической углеводородной группы для Y могут быть указаны группы, представленные как указанная выше X.

Y предпочтительно представляет собой связь, C₁₋₄алкилен, более предпочтительно, связь, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- и тому подобное. Y, особенно предпочтительно, представляет собой связь.

В качестве "циклической группы" "необязательно замещенной циклической группы" для R¹ может быть указана, например, алициклическая углеводородная группа, ароматическая углеводородная группа, ароматическая гетероциклическая группа, неароматическая гетероциклическая группа и тому подобное.

Здесь, в качестве "алициклической углеводородной группы" и "ароматической углеводородной группы" могут быть указаны группы, представленные как "углеводородная группа" "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца A.

В качестве "ароматической гетероциклической группы" и "неароматической гетероциклической группы" могут быть указаны группы, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца A.

Циклическая группа предпочтительно представляет собой optionally частично насыщенную C₆₋₁₄арильную группу (предпочтительно фенил, дигидроинденил), C₃₋₁₀циклоалкильную группу (предпочтительно циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил), C₃₋₁₀циклоалкенильную группу (предпочтительно циклогексенил), 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, optionally конденсированную с бензольным кольцом (предпочтительно фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, индолил, хинолил, изохинолил и бензотиадиазолил), 5- или 6-членную неароматическую гетероциклическую группу, optionally конденсированную с бензольным кольцом (предпочтительно пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиазолинил, оксазолинил, тиазолидинил, оксазолидинил, диоксоланил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидробензофуранил, оксодигидробензоксазолил) и тому подобное. Циклическая группа представляет собой, более предпочтительно, C₆₋₁₄арильную группу, и фенил является особенно предпочтительным.

"Циклическая группа" для R¹ может иметь 1-4 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например,

- (1) нитро;
- (2) оксо;
- (3) гидроксид;
- (4) циано;
- (5) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода);
- (6) C₁₋₆алкилендиокси (например, метилендиокси, этилендиокси);
- (7) карбоксил;
- (8) C₁₋₆алкильная группа (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, неопентил) optionally замещенная 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома иода); гидроксид;
- циано; C₁₋₆алкокси (например, метокси); amino, optionally моно- или ди-замещенная C₁₋₆алкилом и C₁₋₆алкилкарбонилom (например, ацетилом, пропионилом, бутирилом, изобутирилом, изовалерилом), таким как amino, метиламино, диметиламино, ацетиламино, бутириламино, изобутириламино и изовалериламино; 5- или 6-членная ароматическая гетероциклическая группа (например, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил), optionally замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, гидроксид-C₁₋₆алкила, карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила (например, метоксикарбонила); ароматическая слитая гетероциклическая группа (например,

бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил, индазолил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₆алкила, карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила (например, метоксикарбонила); 5- или 6-членная неароматическая гетероциклическая группа (например, тетрагидрофурил, морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, диоксотиазолидин, диоксооксазолидин, оксодигидрооксадиазол, диоксиимидазолидин, диоксопиперазин, диоксидетиоморфолин), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₆алкила, карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила (например, метоксикарбонила); неароматическая слитая гетероциклическая группа (например, оксодигидробензоксазол, тетрагидробензотиазол), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₆алкила, карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила (например, метоксикарбонила); карбоксильная группа; C₁₋₆алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил); (моно- или ди-C₁₋₁₀алкил)фосфоно группа, необязательно образующая кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинил); карбамоил, необязательно замещенный амино; моно- или ди-C₁₋₆алкилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, гидрокси и C₁₋₆алкоксикарбонила, такого как метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, этилметилкарбамоил, пропилкарбамоил, трифторэтилкарбамоил, метоксикарбонилэтилкарбамоил, 2-гидрокси-1-метоксикарбонилэтилкарбамоил и 2-гидрокси-1-метоксикарбонилпропилкарбамоил; моно- или ди-C₆₋₁₄арилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из необязательно галогенированного C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкокси, таких как фенилкарбамоил, метоксифенилкарбамоил и трифторметилфенилкарбамоил; моно- или ди-C₇₋₁₃аралкилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из амино, необязательно моно- или ди-замещенной C₁₋₆алкилом, необязательно галогенированного C₁₋₆алкила, гидрокси и C₁₋₆алкоксикарбонила, такой как бензилкарбамоил, фенетилкарбамоил, диметиламинобензилкарбамоил, метоксикарбонилфенетилкарбамоил и трифторметилбензилкарбамоил; сульфамид; необязательно галогенированный моно- или ди-C₁₋₆алкилсульфамид (например, метилсульфамид, этилсульфамид); C₁₋₆алкилтио (например, метилтио, этилтио и трет-бутилтио); C₁₋₆алкилсульфинил (например, метилсульфинил, этилсульфинил и трет-бутилсульфинил); C₁₋₆алкилсульфонил (например, метилсульфонил, этилсульфонил и трет-бутилсульфонил); C₁₋₆алкилкарбонил (например, ацетил); моно- или ди-C₆₋₁₄арилкарбоксамид (например, фенилкарбоксамид); C₆₋₁₄арилтио (например, фенилтио); 5- или 6-членная ароматическая гетероциклическая тио (например, триазолилтио и тетразолилтио) необязательно, замещенная C₁₋₆алкилом; C₆₋₁₄арилсульфинил (например, фенилсульфинил); 5- или 6-членный ароматический гетероциклический сульфид (например, триазолилсульфинил и тетразолилсульфинил), необязательно замещенный C₁₋₆алкилом; C₆₋₁₄арилсульфонил (например, фенилсульфонил); 5- или 6-членный ароматический гетероциклический сульфид (например, триазолилсульфонил и тетразолилсульфонил), необязательно замещенный C₁₋₆алкилом;

(9) C₃₋₁₀циклоалкильная группа (например, циклогексил), необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(10) C₆₋₁₄арил (например, фенил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(11) C₇₋₁₃аралкил (например, бензил), необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома иода) и гидрокси;

(12) 5- или 6-членная ароматическая гетероциклическая группа (например, тиадiazол, имидазол), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из атома

галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома иода), C₁₋₆алкила и C₆₋₁₄арила (например, фенил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома и атомом иода);

(13) C₁₋₆алкокси группа, (например, метокси, этокси), необязательно замещенная 1-3

заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома иода), 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы,

(например, тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, тетразолила, пиридила и пиримидинила), необязательно

замещенной 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₆алкила,

карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила (например, метоксикарбонила);

ароматическая слитая гетероциклическая группа (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил и индазолил),

необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила,

гидрокси-C₁₋₆алкила, карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила (например,

метоксикарбонила); 5- или 6-членная неароматическая гетероциклическая группа

(например, тетрагидрофурил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадиазолил,

диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил, диоксидетиоморфолинил), необязательно

замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₆алкила,

карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила (например, метоксикарбонил);

неароматическая слитая гетероциклическая группа (например, оксодигидробензоксазолил и тетрагидробензотиазолил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными

из C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₆алкила, карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила

(например, метоксикарбонила);

(14) C₁₋₆алкилтио (например, метилтио), необязательно замещенная 1-3 заместителями,

выбранными из 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы (например,

тиазолила, оксазолила, триазолила, тетразолила, пиридила, пиримидинила),

необязательно замещенной C₁₋₆алкилом и атомом галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(15) C₆₋₁₄арилокси (например, фенокси), необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(16) amino, необязательно моно- или ди-замещенная C₁₋₆алкилом, таким как amino, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, этилметиламино, пропиламино и дибутиламино;

(17) фосфоно-C₁₋₆алкиламино, необязательно моно- или ди-замещенная C₁₋₁₀алкилом, таким как фосфонометиламино и диэтилфосфонометиламино;

(18) моно- или ди-C₁₋₆алкилкарбоксамид, необязательно замещенный 1-6,

предпочтительно, 1-3, заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома иода), C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкоксикарбонила

(например, метоксикарбонила и этоксикарбонила), такой как ацетиламино,

гексаноиламино, трифторацетиламино, N-ацетил-N-метиламино,

пентафторпропиониламино и этоксикарбонилпропиониламино;

(19) (моно- или ди-C₁₋₁₀алкил)фосфоно группа, необязательно образующая кольцо

(например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил);

(20) C₁₋₆алкилкарбонил (например, ацетил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(21) C₁₋₆алкилсульфинил (например, метилсульфинил), необязательно замещенный 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группой (например, тиазолил, оксазолил,

триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенной C₁₋₆алкилом;

(22) C₁₋₆алкилсульфонил (например, метилсульфонил и этилсульфонил), необязательно замещенный 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группой (например, тиазолилом, оксазолилом, триазолилом, тетразолилом, пиридилом, пиримидинилом),

необязательно замещенной C_{1-6} алкилом;

(23) C_{3-10} циклоалкилкарбонил (например, циклогексилкарбонил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

5 (24) C_{6-14} арилкарбонил (например, бензоил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(25) C_{7-13} аралкилкарбонил (например, бензилкарбонил и фенэтилкарбонил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

10 (26) C_{6-14} арил- C_{2-6} алкенилкарбонил (например, стирилкарбонил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(27) C_{1-6} алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(28) 5- или 6-членный ароматический гетероциклкарбонил (например, фурил, пирролилкарбонил и пиридилкарбонил), необязательно замещенный C_{1-6} алкилом;

(29) 5- или 6-членный неароматический гетероциклкарбонил (например, тетрагидрофурил), необязательно замещенный C_{1-6} алкилом;

20 (30) карбамоил, необязательно моно- или ди-замещенный C_{1-6} алкилом, такой как карбамоил и диметилкарбамоил;

(31) сульфамойл, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы (например, тиазолила, оксазолила, триазолила, тетразолила, пиридила, пиримидинила), необязательно замещенной C_{1-6} алкилом, и C_{1-6} алкила такой как сульфамойл и диметилсульфамойл;

(32) C_{7-13} аралкилоксикарбонилтио (например, бензилоксикарбонилтио и фенетилоксикарбонилтио), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода);

(33) C_{1-6} алкоксикарбоксамид (например, трет-бутоксикарбоксамид);

30 (34) C_{6-14} арилсульфонил (например, фенилсульфонил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома и атомом иода); и тому подобное.

Заместитель для указанной выше "циклической группы" предпочтительно представляет собой

35 (1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, неопентил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидрокси; 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил и пиримидинил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, карбоксила, карбамоила

40 и C_{1-6} алкоксикарбонила; ароматическую слитую гетероциклическую группу (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил и индазолил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, карбоксила, карбамоила и C_{1-6} алкоксикарбонила;

45 5- или 6-членную неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидрофурил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадиазолил, диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил и диоксидетиоморфолинил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила,

50 карбоксила, карбамоила и C_{1-6} алкоксикарбонила; неароматическую слитую гетероциклическую группу (например, оксодигидробензоксазолил и тетрагидробензотиазолил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, карбоксила, карбамоила и C_{1-6} алкоксикарбонила; (моно-

или ди-С₁₋₁₀алкил)фосфоно группу, необязательно образующую кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил); С₁₋₆алкилтио; С₁₋₆алкилсульфинил; и С₁₋₆алкилсульфонил;

(2) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тиадiazолил и имидазолил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, С₁₋₆алкила и С₆₋₁₄арила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена; или

(3) С₁₋₆алкилсульфонил (например, метилсульфонил и этилсульфонил), необязательно замещенный 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группой (например, тиазолилом, оксазолилом, триазолилом, тетразолилом, пиридилом и пиримидинилом), необязательно замещенной С₁₋₆алкилом.

Заместитель для "циклической группы" более предпочтительно представляет собой С₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы (например, тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадiazолила, тиадiazолила, триазолила, тетразолила, пиридила и пиримидинила), необязательно замещенной С₁₋₆алкилом; ароматическую слитую гетероциклическую группу (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил и индазолил), необязательно замещенную С₁₋₆алкилом; 5- или 6-членную неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидрофурил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадiazолил, диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил и диоксидетиоморфолинил), необязательно замещенную С₁₋₆алкилом; (моно- или ди-С₁₋₁₀алкил)фосфоно группу, необязательно образующую кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил); С₁₋₆алкилсульфинил; и С₁₋₆алкилсульфонил.

В качестве "необязательно замещенной аминогруппы" и "необязательно замещенной ацильной группы" для R¹, используются группы, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы", представленные как заместители для кольца А.

В качестве предпочтительных примеров "необязательно замещенной аминогруппы" для R¹ могут быть указаны

1) амино, необязательно моно- или ди-замещенная заместителями, выбранными из С₁₋₆алкила, необязательно замещенного гидроксидом, С₆₋₁₄арилем, и 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группой (например, пиридилом), необязательно замещенной нитро, такая как амино, метиламино, диметиламино, диизопропиламино, фениламино и N-фенил-N-метиламино;

2) моно- или ди-С₁₋₆алкилкарбоксамид, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, фтора, хлора, брома, иода) и С₁₋₆алкила, такой как ацетиламино, гексаноиламино, трифторацетиламино, N-ацетил-N-метиламино и пентафторпропиониламино;

3) С₁₋₆алкоксикарбоксамид, необязательно замещенный С₁₋₆алкилом, такой как трет-бутоксикарбоксамид и N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламино;

4) С₆₋₁₄арилкарбоксамид (например, фенилкарбоксамид), необязательно замещенный С₁₋₆алкилом;

5) С₇₋₁₃аралкилкарбоксамид (например, бензилкарбоксамид и фенетилкарбоксамид), необязательно замещенный С₁₋₆алкилом;

6) 5- или 6-членный ароматический гетероциклкарбоксамид (например, фурилкарбоксамид, пирролилкарбоксамид, тиенилкарбоксамид, пиридилкарбоксамид), необязательно замещенный С₁₋₆алкилом;

7) 5- или 6-членный неароматический гетероциклкарбоксамид (например, тетрагидрофурилкарбоксамид), необязательно замещенный С₁₋₆алкилом; и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров "необязательно замещенной ацильной группы" для R¹ могут быть указаны

- (1) карбоксил;
- (2) C₁₋₆алкилкарбонил (например, ацетил);
- (3) C₁₋₆алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил);
- (4) C₁₋₆алкилсульфонил (например, метилсульфонил, этилсульфонил);

5 (5) карбамоил, необязательно моно- или ди-замещенный C₁₋₆алкилом, такой как карбамоил и диметилкарбамоил;

(6) сульфоамил, необязательно моно- или ди-замещенный C₁₋₆алкилом, такой как сульфоамил и диметилсульфоамил;

(7) моно- или ди-C₆₋₁₄арилкарбамоил (например, фенилкарбамоил);

10 (8) моно- или ди-C₇₋₁₃аралкилкарбамоил (например, бензилкарбамоил);

(9) (моно- или ди-C₁₋₁₀алкил)фосфоно группа, необязательно образующая кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно); 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил; и тому подобное.

R¹ предпочтительно представляет собой необязательно замещенную циклическую 15 группу, а более предпочтительно, C₆₋₁₄арильную группу (предпочтительно, фенил), необязательно замещенную C₁₋₆алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы (например, тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, тиазолила, триазолила, тетразолила, пиридила и пиримидинила), необязательно

20 замещенной C₁₋₆алкилом; ароматическую слитую гетероциклическую группу (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил и индазолил), необязательно замещенную C₁₋₆алкилом; 5- или 6-членную неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидрофурил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил,

25 диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадиазолил, диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил и диоксидетиоморфолинил), необязательно замещенную C₁₋₆алкилом; (моно- или ди-C₁₋₁₀алкил)фосфоно группу, необязательно образующую кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил); C₁₋₆алкилсульфинил; и C₁₋₆алкилсульфонил.

30 Когда, в формуле (I), 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом А, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-.

В качестве предпочтительных примеров соединения, представленного формулой (I), могут быть указаны следующие соединения.

Соединение, в котором кольцо А представляет собой имидазольное кольцо, 35 пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо или тетразольное кольцо (предпочтительно, пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо и тетразольное кольцо, более предпочтительно, пиразольное кольцо), каждое из которых может иметь 1 или 2 заместителя, выбранных из C₁₋₁₀алкильной группы, C₆₋₁₄арильной группы и C₇₋₁₃аралкильной группы;

В представляет собой C₆₋₁₄арильную группу (предпочтительно, фенил) или 5-7-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно, фурил, тиенил, пиридил, пиримидинил), каждая из них необязательно имеет 1-3 заместителя, 45 выбранных из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), C₁₋₆алкокси, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), и атома галогена (предпочтительно, атома фтора, атома хлора, атома брома);

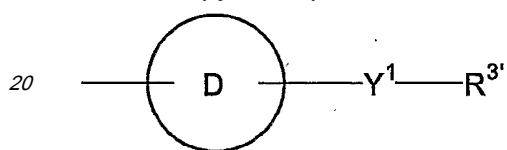
X представляет собой C₁₋₄алкилен или C₂₋₄алкенилен;

50 Z представляет собой -CONR²- (где R² является таким, как определено выше, предпочтительно, атомом водорода или C₁₋₆алкильной группой, и атом углерода (C) из -CONR²- является связанным с X, и атом азота (N) в ней является связанным с Y);

Y представляет собой связь или C₁₋₄алкилен; и

R^1 представляет собой C_{6-14} арильную группу (предпочтительно, фенил), необязательно замещенную C_{1-6} алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы (например, тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, тиазолила, триазолила, 5-тетразолила, пиридила и пиримидинила), необязательно замещенной C_{1-6} алкилом; ароматическую слитую гетероциклическую группу (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил и индазолил), необязательно замещенную C_{1-6} алкилом; 5- или 6-членную неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидрофурил, морфолинил, тиоморфолинил, 10-пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадиазолил, диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил и диоксидетиоморфолинил), необязательно замещенную C_{1-6} алкилом; (моно- или ди- C_{1-10} алкил)фосфоно группу, необязательно образующую кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил); C_{1-6} алкилсульфинил; и C_{1-6} алкилсульфонил.

В качестве необязательно замещенной циклической группы для R^1 предпочтительной является группа, представленная формулой:



где, как определяется далее, D представляет собой кольцо, необязательно имеющее, кроме того, заместитель (заместители); Y^1 представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу; R^3 представляет собой группу формулы: $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SOR}^4$ или $-\text{PO}_3\text{R}^4\text{R}^5$, где R^4 и R^5 являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой атом водорода, углеводородную группу или гетероциклическую группу, и R^4 и R^5 могут образовывать гетероцикл вместе с соседним оксо-замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода, или необязательно замещенную гетероциклическую группу.

"Углеводородная группа" для R^4 или R^5 является такой, как определено выше.

"Гетероциклическая группа" для R^4 или R^5 является такой, как определено выше.

Гетероцикл, сформированный R^4 и R^5 вместе с соседним оксо-замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода, является таким, как определено выше.

В качестве дивалентной ациклической углеводородной группы для Y^1 могут быть указаны группы, представленные как указанный выше X.

Y^1 предпочтительно представляет собой связь или C_{1-4} алкилен, более предпочтительно, связь, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ и тому подобное.

В качестве кольца для "кольца, необязательно, кроме того, имеющего заместитель (заместители)", для D, может быть рассмотрено, например, кольцо, соответствующее "циклической группе" для указанного выше R^1 .

Кольцо для D предпочтительно представляет собой необязательно частично насыщенное C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (предпочтительно, бензол, 45-дигидроинден), C_{3-10} циклоалкан (предпочтительно циклопропан, циклобутан, цикlopentan, циклогексан, циклогептан, циклооктан), C_{3-10} циклоалкен (предпочтительно циклогексен), 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, необязательно конденсированный с бензольным кольцом (предпочтительно фуран, тиофен, оксазол, тиазол, изоксазол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, индол, хинолин, изохинолин и бензотиадиазол), 5- или 6-членный неароматический гетероцикл, необязательно конденсированный с бензольным 50-кольцом (предпочтительно пирролидин, тетрагидрофуран, тиазолин, оксазолин, тиазолидин, оксазолидин, диоксолан, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, дигидробензофуран и оксодигидробензоксазол) и тому подобное. Указанное выше кольцо,

более предпочтительно, представляет собой C_{6-14} ароматический углеводород, и бензол является особенно предпочтительным.

Указанное выше кольцо может иметь 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве такого заместителя могут быть указаны, например, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода), C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метил и трифторметил, C_{1-6} алкокси группа, необязательно замещенная 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такая как метокси и этокси и тому подобное.

В качестве "необязательно замещенной ацильной группы" для R^3 могут быть указаны, например, группы, представленные как заместители "необязательно замещенной углеводородной группы", представленной как заместители для кольца А. В качестве "необязательно замещенной гетероциклической группы" для R^3 или $R^{3'}$ могут быть указаны, например, группы, представленные как заместители для кольца А.

В качестве предпочтительных примеров "необязательно замещенной ацильной группы" для R^3 могут быть указаны карбоксильная группа; C_{1-6} алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил); (моно- или ди- C_{1-10} алкил)фосфоно группа, необязательно образующая кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил); карбамоил, необязательно замещенный amino; моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксид и C_{1-6} алкоксикарбонила, такой как метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, этилметилкарбамоил, пропилкарбамоил, трифторэтилкарбамоил, метоксикарбонилэтилкарбамоил, 2-гидрокси-1-метоксикарбонилэтилкарбамоил и 2-гидрокси-1-метоксикарбонилпропилкарбамоил; моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из необязательно галогенированного C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, такой как фенилкарбамоил, метоксифенилкарбамоил и трифторметилфенилкарбамоил; моно- или ди- C_{7-13} аралкилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из amino, необязательно моно- или ди-замещенной C_{1-6} алкилом, необязательно галогенированного C_{1-6} алкила, гидроксид и C_{1-6} алкоксикарбонила, такой как бензилкарбамоил, фенетилкарбамоил, диметиламинобензилкарбамоил, метоксикарбонилфенетилкарбамоил и трифторметилбензилкарбамоил; сульфамойл; необязательно галогенированный моно- или ди- C_{1-6} алкилсульфамойл (например, метилсульфамойл, этилсульфамойл); C_{1-6} алкилсульфинил (например, метилсульфинил, этилсульфинил, трет-бутилсульфинил); C_{1-6} алкилсульфонил (например, метилсульфонил, этилсульфонил, трет-бутилсульфонил); C_{1-6} алкилкарбонил (например, ацетил); 5- или 6-членный ароматический гетероциклический сульфинил (например, триазилилсульфинил и тетразилилсульфинил), необязательно замещенный C_{1-6} алкилом; C_{6-14} арилсульфонил (например, фенилсульфонил); 5- или 6-членный ароматический гетероциклический сульфонил (например, триазилилсульфонил и тетразилилсульфонил), необязательно замещенный C_{1-6} алкилом; и тому подобное. В качестве "необязательно замещенной ацильной группы" для R^3 предпочтительными являются группы формулы: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ или $-PO_3R^4R^5$ (где каждый символ является таким, как определено выше).

"Необязательно замещенная ацильная группа" для R^3 , особенно предпочтительно, представляет собой C_{1-6} алкилсульфонил; и (моно- или ди- C_{1-10} алкил)фосфоно группу, необязательно образующую кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил).

Предпочтительные примеры "необязательно замещенной гетероциклической группы" для R^3 или $R^{3'}$ включают в себя 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиазолил, оксадиазолил,

тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил); ароматическую слитую гетероциклическую группу (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил, индазолил); 5- или 6-членную неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидрофурил, морфолинил, тиоморфолинил, 5 пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадиазолил, диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил, диоксидетиоморфолинил); и неароматическую слитую гетероциклическую группу (например, оксодигидробензоксазолил, тетрагидробензотиазолил), каждая из них является 10 обязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, гидроксид-С₁₋₆алкила, карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила (например, метоксикарбонила).

Среди них, 5- или 6-членная ароматическая гетероциклическая группа (например, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил), ароматическая слитая гетероциклическая группа 15 (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил, индазолил), и 5- или 6-членная неароматическая гетероциклическая группа (например, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадиазолил, диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил, 20 диоксидетиоморфолинил), каждая из них является обязательно замещенной C₁₋₆алкилом, являются предпочтительными.

Когда, в формуле (II), 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом А, представляет собой имидазол, тогда Z не должен представлять собой -O-; когда 5-членный ароматический гетероцикл, представленный кольцом А, представляет собой 25 пиразол, X представляет собой метилен, Z представляет собой -S-, и Y представляет собой связь, тогда кольцо, представленное D, не должно представлять собой оксадиазол.

В качестве предпочтительных примеров соединения, представленного формулой (II), может быть рассмотрено следующее соединение.

[Соединение А]

30 Соединение, где кольцо А представляет собой имидазольное кольцо, пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо или тетразольное кольцо (предпочтительно пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо и тетразольное кольцо, более предпочтительно, пиразольное кольцо), каждое из которых может иметь 1 или 2 35 заместителя, выбранных из C₁₋₁₀алкильной группы, C₆₋₁₄арильной группы и C₇₋₁₃аралкильной группы;

В представляет собой optionally замещенную ароматическую углеводородную группу или optionally замещенную ароматическую гетероциклическую группу, более 40 предпочтительно, C₆₋₁₄арильную группу (предпочтительно, фенил) или 5-7-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно фурил, тиенил, пиридил, пиримидинил), каждая из них optionally имеет 1-3 заместителя, выбранных из C₁₋₆алкила, optionally замещенного 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), C₁₋₆алкокси, optionally замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом 45 брома, атомом иода), и атома галогена (предпочтительно атома фтора, атома хлора, атома брома);

X представляет собой дивалентную C₁₋₈алифатическую углеводородную группу, более предпочтительно, C₁₋₄алкилен или C₂₋₄алкенилен;

50 Z представляет собой -CONR²- (где R² является таким, как определено выше, и предпочтительно, представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, и атом углерода (C) из -CONR²- является связанным с X, и атом азота (N) в ней является связанным с Y);

Y и Y¹ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой

связь или C_{1-4} алкилен;

D представляет собой C_{6-14} ароматическую углеводородную группу необязательно, кроме того, имеющую заместитель (заместители), более предпочтительно, C_{6-14} ароматический углеводород (предпочтительно, бензол) необязательно, имеющий 1-3 заместителя,

5 выбранных из атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома иода), C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такой как метил и трифторметил, и C_{1-6} алкокси группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, атомом иода), такой как метокси
10 и этокси;

R^3 представляет собой (моно- или ди- C_{1-10} алкил)фосфоно группу, необязательно образующую кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил); или 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тиазолил, оксазолил, триазолил, тетразолил,
15 пиридил, пиримидинил), или 5- или 6-членную неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидрофурил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил), каждая из них является необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкилами.

[Соединение B]

20 Соединение, где кольцо A представляет собой имидазольное кольцо, пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо или тетразольное кольцо (предпочтительно, пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо или тетразольное кольцо, более предпочтительно, пиразольное кольцо), каждое из которых может иметь 1 или 2
25 заместителя, выбранных из C_{1-10} алкильной группы, C_{6-14} арильной группы и C_{7-13} аралкильной группы (предпочтительно, C_{1-6} алкильной группы, такой как метил и тому подобное);

B представляет собой C_{6-14} арильную группу (предпочтительно, фенил) или 5-7-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно, фурил,
30 тиенил, пиридил, пиримидинил), каждая из них необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и атома галогена; более предпочтительно, C_{6-14} арильную группу (предпочтительно, фенил), необязательно, имеющую атом галогена (предпочтительно, атом фтора);

35 X представляет собой C_{1-4} алкилен или C_{2-4} алкенилен; более предпочтительно, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$; особенно предпочтительно, $-CH=CH-$;

Z представляет собой $-CONR^2-$ (где R^2 является таким, как определено выше, и атом углерода (C) из $-CONR^2-$ является связанным с X, и атом азота (N) в ней является
40 связанным с Y); более предпочтительно, $-CONH-$;

Y представляет собой связь или C_{1-4} алкилен; более предпочтительно связь, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$; особенно предпочтительно, связь;

Y^1 представляет собой связь или C_{1-4} алкилен; более предпочтительно, связь, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$;

45 D представляет собой C_{6-14} ароматический углеводород (предпочтительно, бензол) необязательно имеющий 1-3 заместителя, выбранных из атома галогена, C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена и C_{1-6} алкокси группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена; и

R^3 представляет собой карбоксильную группу; C_{1-6} алкоксикарбонил; (моно- или ди- C_{1-10} алкил)фосфоно группу, необязательно образующую кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинанил); карбамоил, необязательно замещенный аминами; моно- или
50 ди- C_{1-6} алкилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

атома галогена, гидроксид и C_{1-6} алкоксикарбонила; моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из необязательно галогенированных C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси; моно- или ди- C_{7-13} аралкилкарбамоил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из амино, необязательно

5 моно- или ди-замещенной C_{1-6} алкилом, необязательно галогенированного C_{1-6} алкила, гидроксид и C_{1-6} алкоксикарбонила; сульфамид; необязательно галогенированный моно- или ди- C_{1-6} алкилсульфамид; C_{1-6} алкилсульфинил; C_{1-6} алкилсульфонил (например, метилсульфонил, этилсульфонил); C_{1-6} алкилкарбонил; 5- или 6-членный ароматический гетероциклический сульфид (например, триазолилсульфинил, тетразолилсульфинил),

10 необязательно замещенный C_{1-6} алкилом; C_{6-14} арилсульфонил (например, фенилсульфонил); 5- или 6-членный ароматический гетероциклический сульфид (например, триазолилсульфонил, тетразолилсульфонил), необязательно замещенный C_{1-6} алкилом; более предпочтительно, C_{1-6} алкилсульфонил (например, метилсульфонил, этилсульфонил); (моно- или ди- C_{1-10} алкил)фосфоно группу,

15 необязательно образующую кольцо (например, диметилфосфоно; диэтилфосфоно; диизопропилфосфоно; дибутилфосфоно; 2-оксид-1,3,2-диоксафосфинил).

[Соединение C]

Соединение, где кольцо А представляет собой имидазольное кольцо, пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо или

20 тетразольное кольцо (предпочтительно, пиразольное кольцо, оксадиазольное кольцо, тиадиазольное кольцо, триазольное кольцо и тетразольное кольцо, более предпочтительно, пиразольное кольцо), каждое из которых может иметь 1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-10} алкильной группы, C_{6-14} арильной группы и C_{7-13} аралкильной группы (предпочтительно, C_{1-6} алкильной группы, такой как метил и тому

25 подобное);

В представляет собой C_{6-14} арильную группу (предпочтительно, фенил) или 5-7-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно, фурил, тиенил, пиридил, пиримидинил), каждая из них необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена, C_{1-6} алкокси,

30 необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и атома галогена; более предпочтительно, C_{6-14} арильную группу (предпочтительно, фенил), необязательно имеющую атом галогена (предпочтительно, атом фтора);

Х представляет собой C_{1-4} алкилен или C_{2-4} алкенилен; более предпочтительно, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$; особенно предпочтительно, $-CH=CH-$;

35 Z представляет собой $-CONR^2-$ (где R^2 является таким, как определено выше, и атом углерода (C) из $-CONR^2-$ является связанным с X, и атом азота (N) в ней является связанным с Y); более предпочтительно, $-CONH-$;

Y представляет собой связь или C_{1-4} алкилен; более предпочтительно, связь, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$; особенно предпочтительно, связь;

40 Y^1 представляет собой связь или C_{1-4} алкилен; более предпочтительно, связь, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$;

D представляет собой C_{6-14} ароматический углеводород (предпочтительно, бензол), необязательно, имеющий 1-3 заместителя, выбранных из атома галогена, C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и C_{1-6} алкокси группы,

45 необязательно замещенной 1-3 атомами галогена; и

R^3 представляет собой 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил); ароматическую слитую гетероциклическую

50 группу (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил, индазолил); 5- или 6-членную неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидрофурил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадиазолил, диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил,

диоксидетиоморфолинил); неароматическую слитую гетероциклическую группу (например, оксодигидробензоксазолил, тетрагидробензотиазолил), каждая из них является необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₆алкила, карбоксила, карбамоила и C₁₋₆алкоксикарбонила;

5 более предпочтительно, 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил), ароматическую слитую гетероциклическую группу (например, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотриазолил, хинолил, индазолил) или 5- или 6-членную неароматическую
10 гетероциклическую группу (например, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, диоксотиазолидинил, диоксооксазолидинил, оксодигидрооксадиазолил, диоксоимидазолидинил, диоксопиперазинил, диоксидетиоморфолинил), каждая из них является необязательно замещенной C₁₋₆алкилом.

15 [Соединение D]

Диэтил [4-({(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензил]фосфонат (Пример № 2);

(2E)-N-[4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид (Пример № 60);

20 (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенил]акриламид (Пример № 159);

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-пиразол-1-илметил)фенил]акриламид (Пример № 161);

диэтил [4-({(2E)-3-[1-метил-5-(2-тиенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензил]фосфонат (Пример № 149);

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(3-метил-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил]акриламид (Пример № 110);

(2E)-N-[4-(1H-бензимидазол-1-илметил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид (Пример № 185);

30 (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(метилсульфонил)метил]фенил]акриламид (Пример № 222);

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[гидрокси(2-пиридинил)метил]фенил]акриламид (Пример № 49);

(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(4-морфолинилметил)фенил]акриламид (Пример № 192); и

(2E)-N-[4-[(этилсульфонил)метил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид (Пример № 223).

Соли соединения, представленного формулой (I) или (II), соединение, используемое при синтезе соединения, представленного формулой (I) или (II), и соединение,

40 используемое в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой фармакологически приемлемые соединения и могут представлять собой, например, соль с неорганическим основанием, соль с органическим основанием, соль с неорганической кислотой, соль с органической кислотой и соль с основной или кислотной аминокислотой.

Предпочтительные примеры соли с неорганическим основанием включают в себя соли
45 щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и тому подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и тому подобное; и соль алюминия, соль аммония и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают в себя соли с
триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтаноламином,
50 триэтаноламином, дициклогексиламином, N,N-дибензилэтилендиамином и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают в себя соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой и фосфорной кислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают в себя соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают в себя соли с аргинином, лизином и орнитином и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с кислотной аминокислотой включают в себя соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и тому подобное.

Среди этих солей, соль натрия, соль калия, гидрохлорид и тому подобное, являются наиболее предпочтительными.

Пролекарство соединения, представленного формулой (I) или (II), или его соль (далее иногда сокращенно упоминается как соединение по настоящему изобретению) означает соединение, способное к преобразованию в соединение по настоящему изобретению *in vivo* под действием фермента или желудочного сока и тому подобное, в физиологических условиях, а именно, соединение, способное к преобразованию в соединение по настоящему изобретению при ферментативном окислении, восстановлении или гидролизе и тому подобное, или соединение, способное к преобразованию в соединение по настоящему изобретению при гидролизе и тому подобное, с помощью желудочного сока и тому подобное. В качестве пролекарства соединения по настоящему изобретению могут быть указаны соединения, полученные посредством ацилирования, алкилирования или фосфолирования аминогруппы соединения по настоящему изобретению (например, соединения, полученные посредством эйкозаноилирования, аланилирования, пентиламинокарбонилирования, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метоксикарбонилирования, тетрагидрофуранилирования, пирролидилметиления, пивалоилоксиметиления или трет-бутилирования аминогруппы соединения по настоящему изобретению и тому подобное); соединения, полученные посредством ацилирования, алкилирования, фосфолирования или борирования гидроксигруппы соединения по настоящему изобретению (например, соединения, полученные посредством ацетилирования, пальмитоилирования, пропаноилирования, пивалоилирования, сукцинирования, фуарилирования, аланилирования или диметиламинометилкарбонилирования гидроксигруппы соединения по настоящему изобретению и тому подобное); и соединения, полученные посредством этерификации или амидирования карбоксильной группы соединения по настоящему изобретению (например, соединения, полученные посредством этиловой этерификации, фениловой этерификации, карбоксиметиловой этерификации, диметиламинометиловой этерификации, пивалоилоксиметиловой этерификации, этоксикарбонилэтиловой этерификации, фталидиловой этерификации, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метиловой этерификации, циклогексикарбонилэтиловой этерификации, или метиламидирования карбоксильной группы соединения по настоящему изобретению и тому подобное) и так далее. Эти соединения могут быть получены из соединения по настоящему изобретению с помощью способов, известных сами по себе.

Пролекарство соединения по настоящему изобретению может представлять собой одно из соединений, способных к преобразованию в соединение по настоящему изобретению в физиологических условиях, как описано в "Iyakuhi no Kaihatsu (Development of Drugs)", vol. 7, Molecular Designing, published by Hirokawa Shoten, 1990, pages 163-198.

Соединение по настоящему изобретению может быть помечено изотопом (например, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I и тому подобное) и тому подобное.

В дополнение к этому, соединение по настоящему изобретению может представлять собой ангидрид или гидрат.

Соединение по настоящему изобретению и его пролекарство являются малотоксичными и могут использоваться для млекопитающих (например, человека, мыши, крысы, кролика, собаки, кошки, крупного рогатого скота, лошади, свиньи, обезьяны и тому подобное), в

качестве средства для профилактики или лечения невропатии, средства, усиливающего продуцирование или секрецию нейротрофического фактора и тому подобное, либо само по себе, либо в смеси с фармакологически приемлемым носителем, или чем-либо подобным, для получения фармацевтической композиции.

5 В качестве указанного выше фармакологически приемлемого носителя могут быть приведены различные органические или неорганические носители, которые обычно используются в качестве материалов для фармацевтических препаратов. Они включаются в качестве наполнителей, смазывающих веществ, связующих веществ, разрыхлителей или
10 чего-либо подобного, в твердые препараты; в качестве растворителей, солюбилизаторов, суспендирующих средств, изотонических средств, буферирующих средств, успокоительных средств, или чего-либо подобного, в жидкие препараты. Там, где это необходимо, могут использоваться добавки, такие как консерванты, антиоксиданты, окрашивающие средства, подсластители и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров наполнителей могут быть указаны лактоза, сахароза, D-маннит, D-сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, декстрин, кристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, натрий карбоксиметилцеллюлоза, порошкообразная камедь, пуллулан, кремниевый ангидрид низкой плотности, синтетический силикат алюминия, магний
15 алюмометасиликат и тому подобное.

20 В качестве предпочтительных примеров смазывающих веществ могут быть указаны стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидная окись кремния и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров связующих веществ могут быть указаны предварительно желатинизированный крахмал, сахароза, желатин, порошкообразная камедь, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, кристаллическая целлюлоза, сахар, D-маннит, трегалоза, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон и тому
25 подобное.

В качестве предпочтительных примеров разрыхлителей могут быть указаны лактоза, сахароза, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, кальций карбоксиметилцеллюлоза, натрий кроскармеллоза, натрий карбоксиметилкрахмал, кремниевый ангидрид низкой плотности, гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения и тому подобное.
30

В качестве предпочтительных примеров растворителей могут быть указаны вода для инъекций, физиологический солевой раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло, хлопковое
35 масло и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров солюбилизаторов могут быть указаны полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалоза, бензилбензоат, этанол, трис-аминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, ацетат натрия и тому подобное.

40 В качестве предпочтительных примеров суспендирующих средств могут быть указаны поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, натрий лаурилсульфат, лауриламинопропионовая кислота, лецитин, бензалконий хлорид, бензетоний хлорид, глицерин моностеарат и тому подобное; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное; полисорбаты, полиоксиэтилен-отвержденное
45 касторовое масло и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров изотонических средств могут быть указаны хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит, глюкоза и тому подобное.

50 В качестве предпочтительных примеров буферирующих средств могут быть указаны буферные растворы фосфата, ацетата, карбоната, цитрата и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров успокаивающих средств может быть указан бензиловый спирт и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров консервантов могут быть указаны пара-гидроксibenзоаты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенолиловый спирт, дегидроуксусная кислота, сорбиновая кислота и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров антиоксидантов могут быть указаны сульфиты, аскорбаты и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров окрашивающих средств могут быть указаны водорастворимые съедобные красители на основе смол (например, пищевые красители, такие как Food Color Red No. 2 и No. 3, Food Color Yellow No. 4 и No. 5, Food Color Blue No. 1 и No. 2), водонерастворимые лаковые красители (например, алюминиевая соль указанных выше водорастворимых съедобных красителей на основе смол и тому подобное), природные красители (например, β -каротин, хлорофилл, красный оксид железа и тому подобное) и так далее.

В качестве предпочтительных примеров подсластителей могут быть указаны натрий сахарин, дикалий глицирризинат, аспартам, посконник крапиволистный и тому подобное.

В качестве стандартной лекарственной формы на основе указанной выше фармацевтической композиции могут быть указаны пероральные препараты, такие как таблетки (включая сублингвальную таблетку и таблетку, разрушающуюся во рту), капсулы (включая мягкие капсулы и микрокапсулы), гранулы, порошки, драже, сиропы, эмульсии, суспензии и тому подобное; или парентеральные препараты, такие как препараты для инъекции (например, подкожной инъекции, внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутривентрикулярной инъекции, внутривенной инъекции, капельного вливания и тому подобное), наружные препараты (например, трансдермальные препараты, мази и тому подобное), суппозитории (например, ректальные суппозитории, вагинальные суппозитории и тому подобное), гранулы, трансназальные средства, транспульмонарные средства (вдыхаемые средства), глазные капли и так далее и тому подобное, и эти препараты могут безопасно вводиться перорально или парентерально.

Эти препараты могут представлять собой препараты с контролируемым высвобождением (например, микрокапсулы с замедленным высвобождением и тому подобное), такие как препараты с быстрым высвобождением, препараты с замедленным высвобождением и тому подобное.

Фармацевтическая композиция может быть получена с помощью способов, хорошо известных в области технологий фармацевтического производства, например, с помощью способов, описанных в Фармакопее Японии и тому подобное. Далее некоторые конкретные способы получения таких препаратов описаны подробно. Содержание соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции изменяется в зависимости от формы дозирования, дозы соединения по настоящему изобретению и тому подобное, но оно составляет, например, примерно 0,1-100 мас. %.

Например, препарат для перорального введения может быть получен путем добавления наполнителя (например, лактозы, сахарозы, крахмала, D-маннита и тому подобное), разрыхлителя (например, кальций карбоксиметилцеллюлозы и тому подобное), связующего вещества (например, предварительно желатинизированного крахмала, порошкообразной камеди, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона и тому подобное), смазывающего вещества (например, талька, стеарата магния, полиэтиленгликоля 6000 и тому подобное) и так далее, к активному ингредиенту и формования прессованием смеси, а затем, если это желательно, посредством нанесения покрытия на сформированный продукт с помощью способа, известного самого по себе, из основы для покрытия, для цели маскировки вкуса или придания энтеральных свойств или стойкости к разрушению.

В качестве основы для покрытия могут быть указаны, например, сахарная основа для покрытия, основа для покрытия в виде водорастворимой пленки, основа для покрытия в виде энтеральной пленки, основа для покрытия в виде пленки с замедленным высвобождением и тому подобное.

В качестве сахарной основы для покрытия используется сахароза и, кроме того, в

сочетании, могут использоваться один или несколько видов ингредиентов, выбранных из талька, осажденного карбоната кальция, желатина, порошкообразной камеди, пуллулана, карнаубского воска и тому подобное.

В качестве основы для покрытия в виде водорастворимой пленки могут быть указаны, например, полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза и тому подобное; синтетические полимеры, такие как поливинилацетат диэтиламиноацетат, аминоксил метакрилатный сополимер E [Eudragit E (торговое наименование), Rohm Pharma], поливинилпирролидон и тому подобное; полисахариды, такие как пуллулан и тому подобное и так далее.

В качестве основы для покрытия в виде энтеральной пленки могут быть указаны, например, полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, ацетат фталат целлюлозы и тому подобное; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты L [Eudragit L (торговое наименование), Rohm Pharma], сополимер метакриловой кислоты LD [Eudragit L-30D55 (торговое наименование), Rohm Pharma], сополимер метакриловой кислоты S [Eudragit S (торговое наименование), Rohm Pharma] и тому подобное; природные продукты, такие как шеллак и так далее и тому подобное.

В качестве основы для покрытия в виде пленки с замедленным высвобождением могут быть указаны, например, полимеры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза и тому подобное; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер аминоксил метакрилата RS [Eudragit RS (торговое наименование), Rohm Pharma], суспензия сополимера этилакрилата-метилметакрилата [Eudragit NE (торговое наименование), Rohm Pharma] и так далее и тому подобное.

Два или более из указанных выше основ для покрытий могут использоваться в смеси с соответствующими пропорциями. В случае нанесения покрытия может использоваться отбеливающее средство, такое как оксид титана, оксид железа и тому подобное.

Препарат для инъекций получают посредством растворения, суспендирования или эмульгирования активного ингредиента в водном растворителе (например, в дистиллированной воде, физиологическом растворе, растворе Рингера) или в масляном растворителе (например, в растительных маслах, таких как оливковое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло и тому подобное; пропиленгликоле и тому подобное), вместе с дисперсантами (например, полисорбатом 80, полиоксиэтилен-отвержденным касторовым маслом 60, полиэтиленгликолем, карбоксиметилцеллюлозой, альгинатом натрия и тому подобное), консервантами (например, метилпарабеном, пропилпарабеном, бензиловым спиртом, хлорбутанолом, фенолом и тому подобное), изотоническими средствами (например, хлоридом натрия, глицерином, D-маннитом, D-сорбитом, глюкозой и тому подобное) и так далее. Если это желательно, могут использоваться, такие добавки как солилизаторы (например, салицилат натрия, ацетат натрия и тому подобное), стабилизаторы (например, сывороточный альбумин человека и тому подобное), успокоительные средства (например, бензиловый спирт и тому подобное) и так далее.

Соединение по настоящему изобретению имеет превосходное действие по усилению продуцирования или секреции нейротрофического фактора.

В качестве нейротрофического фактора могут быть указаны, например, нейротропин, суперсемейство TGF- β , семейство нейрокинов, фактор роста и тому подобное.

Нейротропин представляет собой общее наименование семейства генов фактора роста нерва (NGF) и относится к белку, который играет важную роль при дифференциации и функциональном гомеостазе клеток центральной и периферической нервной систем, формировании синапсов, регенерации и исправлении повреждений и тому подобное. В качестве конкретных примеров нейротропина могут быть указаны NGF, BDNF (нейротрофический фактор, полученный из мозга), NT-3 (нейротропин-3), NT-4/5 (нейротропин-4/5), NT-6 (нейротропин-6) и тому подобное. Нейротропин предпочтительно

включает в себя NGF, BDNF, NT-3 и тому подобное.

Суперсемейство TGF- β означает группу белков, о которой известно, что она имеет структуру, отличающуюся положением цистеина в зрелой молекуле, и проявляет большое разнообразие воздействий на различные клетки и ткани. В качестве их конкретных примеров могут быть указаны TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, BMP (остеогенный фактор, морфогенетический белок костей)-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8A, BMP-8B, BMP-14 (GDF-5), GDNF (нейротрофический фактор, полученный из линии глиальных клеток), нейротурин, артемин, персефин, GDF-1, GDF-8, GDF (фактор роста/дифференциации)-15, ингибин α , ингибин β , DAF (формирование фазы задержки) 7 и тому подобное. Суперсемейство TGF- β предпочтительно представляет собой GDNF, GDF-15 и тому подобное.

В качестве семейства нейрокинов могут быть указаны, например, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), интерлейкин 6 (IL-6) и тому подобное.

В качестве фактора роста могут быть указаны, например, фактор роста инсулина-1 (IGF-1), фактор роста основных фибробластов и тому подобное.

Нейротрофический фактор предпочтительно представляет собой нейротропин, суперсемейство TGF- β и тому подобное, более предпочтительно NGF, BDNF, NT-3, GDNF, GDF-15 и тому подобное.

Соединение по настоящему изобретению имеет воздействие, улучшающее функционирование нервов.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению имеет действие, улучшающее скорость прохождения сигнала по моторному нерву или сенсорному нерву, действие, ослабляющее боль (например, невропатическую боль) и нейропротекторное действие.

Здесь, "нейропротекторное действие" обозначает действие роста нейритов, действие формирования нейритной сети, действие подавления сокращения нейритов, действие подавления дегенерации нервных окончаний и тому подобное.

Соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве средства для профилактики или лечения, например, невропатий (например, периферийных невропатий, таких как диабетическая невропатия, невропатии, вызванной лечением рака и тому подобное, синдрома Гийена-Барре); нейродегенеративных заболеваний (например, сенильной деменции Альцгеймера, синдрома Паркинсона, хореи Хантингтона, бокового амиотрофического склероза (ALS), синдрома Дауна); диабетической сердечной миопатии; повреждения периферической нервной системы; спинального повреждения; стеноза спинального канала; множественного склероза; церебрального ишемического заболевания; эпилепсии; депрессии; дрожания; синдрома беспокойных ног; воспалительного заболевания кишечника (например, воспалительного колита); невропатических болей (например, болезненной невропатии, постгерпетической невралгии, боли в спине, невралгии тройничного нерва, синдрома канала запястья, фантомной боли, спинальных повреждений, множественного склероза); хронической боли (например, боли при раке); аномалий поведения, сопровождаемых деменцией (например, блужданий, агрессивного поведения); расстройства невроза страха; околоченения, вызванного ранением; автономных аномалий (например, диабетического автономного расстройства, бессимптомной гипогликемии, гастропареза, невропатической диареи и запора, эректильной дисфункции, ортостатической гипотонии, аритмии, сердечной недостаточности, безболезненного инфаркта сердца, дисгидроза, невропатического мочевого пузыря, внезапной глухоты, хронической непроходимости артерий, приливов крови к лицу); дисфункции мочевого пузыря (например, расстройства рефлекса мочевого пузыря); ослабления слуха; диабетического повреждения ступней; заболевания костей (например, остеопороза); заболевания суставов (например, сустава Шарко, остеоартрита, ревматизма); болезни Хиршпрунга и тому подобное.

В дополнение к этому, соединение по настоящему изобретению также может быть использовано в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний, таких как диабет (например, диабет типа-1, диабет типа-2, диабет беременных и тому подобное),

ослабленной толерантности к глюкозе (IGT), гиперлипидемии (например, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гипо-HDL-емии, постпрандиальной гиперлипидемии), гиперинсулинемии, тучности, гиперфагии, гипертонии, сердечно-сосудистого заболевания (например, атеросклероза) и тому подобное; или синдрома

5 (например, синдрома X, висцерального синдрома тучности), включая сочетание некоторых из этих заболеваний.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению используется для вторичной профилактики или подавления развития (например, подавления развития ослабленной толерантности к глюкозе при диабете) указанных выше различных заболеваний (например,

10 инфаркта сердца).

Кроме того, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве ослабляющего средства для периферической невропатии или метаболического расстройства мозга; промотора лечения повреждения кожи, вызванного заболеванием метаболической или эндокринной системы, таким как диабет, и ранением; средства для

15 регенерации поджелудочной железы (средства для восстановления функции поджелудочной железы; средства для регенерации почек (средства для восстановления функции почек); средства для ослабления или подавления боли (например, невропатической боли); профилактического средства для ампутации нижнего лимба; профилактического средства от внезапной смерти и тому подобное.

20 Хотя доза соединения по настоящему изобретению изменяется в зависимости от субъекта введения, способа введения, целевого заболевания, состояния и тому подобное, она, например, в случае перорального введения взрослому пациенту с периферической невропатией (например, диабетической невропатией), как правило, составляет примерно 0,01-100 мг/кг массы тела, предпочтительно, 0,05-30 мг/кг массы тела, более

25 предпочтительно, 0,1-2 мг/кг массы тела, на одну дозу, это количество желательно вводить от одного до 3 раз в день.

Соединение по настоящему изобретению может использоваться в сочетании с фармацевтическим средством (далее будет сокращенно упоминаться как комбинированное лекарственное средство), таким как терапевтическое средство от диабета,

30 терапевтическое средство от осложнений диабета, противоэпилептическое средство, антидепрессант, агонист опиоидов, противогиперлипидемическое средство, противогипертоническое средство, средство против аритмии, средство против тучности, диуретик, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, противотромботическое средство, терапевтическое средство от остеопороза, средство

35 против деменции, средство для ослабления эректильной дисфункции, терапевтическое средство от недержания или учащенного мочеиспускания, терапевтическое средство от дизурии, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, местный анестетик, витамины и тому подобное. Эти комбинированные лекарственные средства могут представлять собой низкомолекулярное соединение, или могут представлять собой

40 высокомолекулярный белок, полипептид, антитело, вакцину и тому подобное.

В качестве терапевтического средства от диабета могут быть указаны препараты инсулина (например, препараты животного инсулина, полученные посредством экстракции из бычьей или свиной поджелудочной железы); препараты инсулина человека, синтезируемые посредством технологии генной инженерии с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; инсулин-цинк; протамин-инсулин-цинк, фрагмент или производное

45 инсулина (например, INS-1 и тому подобное, пероральные препараты инсулина и тому подобное), сенситизаторы инсулина (например, пиоглитазон или его соль (предпочтительно, гидрохлорид), розиглитазон или его соль (предпочтительно, малеат), регликсан (JTT-501), GI-262570, нетоглитазон (MCC-555), YM-440, DRF-2593, BM-131258,

50 KRP-297, R-119702, CS-011, FK-614, соединения, описанные в заявке на Международный патент WO 99/58510 (например, (E)-4-[4-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)бензилоксиимино]-4-фенилмасляная кислота), соединения, описанные в заявке на Международный патент WO 01/38325, тезаглитазар (AZ-242), рагаглитазар (NN-

622), BMS-298585, ONO-5816, BM-13-1258, LM-4156, MBX-102, LY-519818, MX-6054, LY-510929, балаглитазон (NN-2344), T-131 или его соль, THR-0921 и тому подобное), ингибиторы α -глюкозидазы (например, воглибоза, акарбоза, миглитол, эмиглитат и тому подобное), бигуаниды (например, фенформин, метформин, буформин и тому подобное), стимуляторы секреции инсулина, [сульфонилмочевины (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол и тому подобное), репаглинид, сенаглинид, натеглинид, митиглинид или гидрат его кальциевой соли и тому подобное], агонисты GPR40, агонисты рецептора GLP-1 [например, GLP-1, GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (эксендин-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131 и тому подобное], агонисты амирина (например, прамлинтид и тому подобное), ингибиторы фосфотирозин фосфатазы (например, ванадиевая кислота и тому подобное), ингибиторы дипетидилпептидазы IV (например, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, NVP-DDP-728, LAF237, TS-021 и тому подобное), агонисты β 3 (например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 и тому подобное), ингибиторы глюконеогенеза (например, ингибиторы гликоген фосфорилазы, ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы, антагонисты глюкагона и тому подобное), ингибиторы SGLT (сопереносчика натрий-глюкозы) (например, T-1095 и тому подобное), ингибиторы 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы (например, BVT-3498 и тому подобное), адипонектин или его агонисты, ингибиторы IKK (например, AS-2868 и тому подобное), лекарственные средства для повышения стойкости к лептину, агонисты рецептора самостатина (соединения, описанные в заявках на Международные патенты WO 01/25228 и WO 03/42204, соединения, описанные в заявках на Международные патенты WO 98/44921, WO 98/45285 и WO 99/22735 и тому подобное), активаторы глюкокиназы (например, Ro-28-1675) и тому подобное.

В качестве терапевтического средства от осложнений при диабете могут быть указаны ингибиторы альдоза редуктазы (например, толрестат, эпалрестат, зенарестат, зополрестат, миналрестат, фидарестат, SNK-860, CTPET-112 и тому подобное), нейротрофические факторы и лекарственные средства для повышения их уровней (например, NGF, NT-3, BDNF, промоторы продуцирования или секреции нейротропина, описанные в заявке на Международный патент WO 01/14372 (например, 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1-имидазолил)-5-[3-(2-метилфенокси)пропил]оксазол и тому подобное) и так далее), ускорители регенерации нервов (например, Y-128 и тому подобное), ингибиторы PKC (например, LY-333531 и тому подобное), ингибиторы AGE (например, ALT946, пимагедин, пиротоксантин, N-фенацилтиазолиний бромид (ALT766), ALT-711, EXO-226, пиридорин, пиридоксамин и тому подобное), поглотители активного кислорода (например, тиоктовая кислота и тому подобное), церебральные вазодилаторы (например, тиаприд, мексилетин и тому подобное), агонисты рецепторов соматостатина (BIM23190), ингибиторы киназы-1, регулирующей сигналы апоптоза (ASK-1) и тому подобное.

В качестве противосудорожного средства могут быть указаны, например, габапентин, габапентин MR, трилептал, кеппра, зонегран, прегабалин, харкосерид, карбамазепин и тому подобное.

В качестве антидепрессантов могут быть указаны, например, амитриптилин, имипрамин и тому подобное.

В качестве агониста опиоидов может быть указан, например, морфин и тому подобное.

В качестве противогиперлипидемического средства могут быть указаны, соединения статина (например, церивастатин, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, итавастатин, и их соли (например, натриевая соль) и тому подобное), ингибиторы сквален синтазы (например, соединения, описанные в заявке на Международный патент WO 97/10224, такие как N-[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропил)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4,1-бензоксазепин-3-ил]ацетил]пиперидин-4-уксусная кислота и тому подобное), соединения фибрата (например, безафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат и тому подобное), антиоксиданты (например, липоевая кислота, пробукол) и тому подобное.

В качестве противогипертоических средств могут быть указаны ингибиторы ангиотензин-преобразующего фермента (например, каптоприл, эналаприл, делаприл и тому подобное) или антагонисты ангиотензина II (например, кандезартан цилексетил, лозартан, эпрозартан, валзартан, телмизартан, ирбезартан, тазозартан, 1-[[2'-(2,5-
 5 дигидро-5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил]-2-этокси-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислот и тому подобное), антагонисты кальция (например, манидипин, нифедипин, амлодипин, эфонидипин, никардипин и тому подобное), клонидин и тому подобное.

В качестве средства против аритмии может быть указан, например, мексилетин и тому
 10 подобное.

В качестве средства против тучности могут быть указаны, например, лекарственные средства против тучности, воздействующие на центральную нервную систему (например, дексфенфлурамин, фенфлурамин, фентермин, сибутрамин, анфепрамон, дексамфетамин, мазиндол, фенилпропаноламин, клобензорекс; антагонисты рецептора МСН (например,
 15 SB-568849; SNAP-7941; соединения, включенные в заявки на Международные патенты WO 01/82925 и WO 01/87834 и тому подобное); антагонисты нейропептида Y (например, CP-422935 и тому подобное); антагонисты рецептора каннабиноидов (например, SR-141716, SR-147778 и тому подобное); антагонисты грелина; ингибиторы 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы (например, BVT-3498 и тому подобное, и так далее), ингибиторы липазы
 20 поджелудочной железы (например, орлистат, ALT-962 и тому подобное), агонисты β 3 (например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 и тому подобное), аноректические пептиды (например, лептин, CNTF (сигнальный нейротрофический фактор) и тому подобное), агонисты холецистокинина (например, линтитрипт, FPL-15849 и тому подобное), аноректики (например, P-57 и тому подобное) и
 25 так далее.

В качестве диуретика могут быть указаны, например, производные ксантина (например, салицилат натрия и теобромин, салицилат кальция и теобромин и тому подобное), препараты тиазида (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлутизид, политиазид,
 30 метиклотиазид и тому подобное), противоальдостероновые препараты (например, спиронолактон, триамтерен и тому подобное), ингибиторы углеродной ангидразы (например, ацетазоламид и тому подобное), препараты хлорбензолсульфонамида (например, хлорталидон, мефрузид, индапамид и тому подобное), азосемид, изосорбид, этакриновая кислота, пиретанид, буметанид, фуросемид и тому подобное.

В качестве химиотерапевтического средства могут быть указаны, например, алкилирующие средства (например, циклофосфамид, ифосфамид и тому подобное), антагонисты метаболизма (например, метотрексат, 5-фторурацил и тому подобное), противораковые антибиотики (например, митомицин, адриамицин и тому подобное), противораковые средства растительного происхождения (например, винкристин, виндезин,
 40 таксол и тому подобное), цисплатин, карбоплатин, этопоксид и тому подобное. Среди них, фуртулон и неофуртулон, которые представляют собой производные 5-фторурацила и тому подобное, являются предпочтительными.

В качестве иммунотерапевтического средства могут быть указаны, например, компоненты микроорганизмов или бактерий (например, производное дипептида мурамила,
 45 пицибанил и тому подобное), полисахариды, имеющие активность, повышающую иммунитет (например, лентинан, сизофиран, крестин и тому подобное), цитокины, полученные посредством технологии генной инженерии (например, интерферон, интерлейкин (IL) и тому подобное), факторы, стимулирующие рост колоний (например, фактор, стимулирующий рост колоний гранулоцитов, эритропоэтин и тому подобное) и так
 50 далее, при этом предпочтение отдается интерлейкинам, таким как IL-1, IL-2, IL-12 и тому подобное.

В качестве противотромботического средства могут быть указаны, например, гепарин (например, натрий гепарин, кальций гепарин, натрий дальтепарин и тому подобное),

варфарин (например, калий варфарин и тому подобное), противотромбинные лекарственные средства (например, арагатробан и тому подобное), тромболитические средства (например, урокиназа, тизокиназа, альтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памитеплаза и тому подобное), ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, тиклопидин

5 гидрохлорид, цилостазол, этил икозапентат, натрий берапрост, сарпогрелат гидрохлорид и тому подобное) и так далее.

В качестве терапевтического средства от остеопороза могут быть указаны, например, альфакальцитрол, кальцитриол, элькатонин, кальцитонин сальмон, эстриол, иприфлавон, динатрий памидронат, натрий альендронат гидрат, динатрий инкадронат и тому подобное.

10 В качестве средства от деменции могут быть указаны, например, такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин и тому подобное.

В качестве средства для ослабления эректильной дисфункции могут быть указаны, например, апоморфин, сильденафил цитрат и тому подобное.

В качестве терапевтического средства от недержания или учащенного мочеиспускания

15 могут быть указаны, например, флавоксат гидрохлорид, оксибутинин гидрохлорид, пропиверин гидрохлорид и тому подобное.

В качестве терапевтического средства от дизурии могут быть указаны ингибиторы ацетилхолин эстеразы (например, дистигмин) и тому подобное.

В качестве нестероидного противовоспалительного лекарственного средства могут быть

20 указаны, например, аспирин, ацетаминофен, индометацин и тому подобное.

В качестве местного анестетика могут быть указаны, например, лидокаин, капсаицин и тому подобное.

В качестве витаминов могут быть указаны, например, витамин B1, витамин B12 и тому подобное.

25 Кроме того, лекарственные средства, имеющие воздействие, ослабляющее кахексию, установленное на животных моделях или в клинических ситуациях, такие как ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин и тому подобное) [Cancer Research, Vol. 49, 5935-5939, 1989], производные прогестерона (например, мегестерол ацетат) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, 213-225, 1994], глюкокортикоид (например, дексаметазон и

30 тому подобное), метоклопрамидные средства, тетрагидроканнабинольные средства (там же), средства, улучшающие метаболизм жиров (например, эйкозапентеновая кислота и тому подобное) [British Journal of Cancer, Vol. 68, 314-318, 1993], гормоны роста, IGF-1, или антитела к фактору, индуцирующему кахексию, такие как TNF- α , LIF, IL-6, Oncostatin M и тому подобное, также могут использоваться в сочетании с соединением по

35 настоящему изобретению.

Комбинированное лекарственное средство предпочтительно представляет собой препарат инсулина, сенситизатор к инсулину, ингибитор α -глюкозидазы, бигуанид, стимулятор секреции инсулина (предпочтительно сульфонилмочевина), ингибитор альдоза редуктазы, ингибитор PKC, противоэпилептическое средство, антидепрессант, средство

40 против аритмии, агонист опиоидов, антиоксидант, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство и тому подобное.

Время введения указанного выше комбинированного лекарственного средства не ограничивается, и соединение по настоящему изобретению и комбинированное лекарственное средство могут вводиться субъекту введения одновременно, или же они

45 могут вводиться поэтапно. Дозировка комбинированного лекарственного средства может определяться в соответствии с клинически используемой дозой, и может быть выбрана соответствующим образом, в зависимости от субъекта введения, способа введения, заболевания, сочетания и тому подобное.

Способ введения комбинированного лекарственного средства не является как-либо

50 ограниченным, постольку, поскольку соединение по настоящему изобретению и комбинированное лекарственное средство объединяются при введении. Примеры такого режима введения включают в себя следующие способы: (1) соединение по настоящему изобретению и комбинированное лекарственное средство обрабатываются одновременно с

получением единого препарата, который вводится. (2) Соединение по настоящему изобретению и комбинированное лекарственное средство обрабатываются по-отдельности с получением двух видов препаратов, которые вводятся одновременно, с помощью одного и того же способа введения. (3) Соединение по настоящему изобретению и

- 5 комбинированное лекарственное средство обрабатываются по-отдельности с получением двух видов препаратов, которые вводятся с помощью одного и того же способа введения постадийно. (4) Соединение по настоящему изобретению и комбинированное лекарственное средство обрабатываются вместе с получением двух видов препаратов, которые вводятся одновременно, посредством различных способов введения. (5)
- 10 Соединение по настоящему изобретению и комбинированное лекарственное средство обрабатываются по-отдельности с получением двух видов препаратов, которые вводятся с помощью различных способов введения, постадийно (например, соединение по настоящему изобретению и комбинированное лекарственное средство вводятся в данном порядке или в обратном порядке) и тому подобное.

- 15 Пропорция соединения по настоящему изобретению к комбинированному лекарственному средству может быть выбрана соответствующим образом, в зависимости от субъекта введения, способа введения, заболеваний и тому подобное. Например, когда субъектом введения является человек, 0,01-100 частей массовых комбинированного лекарственного средства используются на 1 часть массы соединения по настоящему изобретению.
- 20

- Когда соединение по настоящему изобретению используется в сочетании с комбинированным лекарственным средством, дозировка обоих компонентов может быть уменьшена в пределах безопасного диапазона, с учетом противоположного воздействия компонентов. В частности, комбинированное лекарственное средство, такое как
- 25 сенсibilизатор к инсулину, стимулятор секреции инсулина (предпочтительно, сульфонилмочевина), бигуанид, ингибитор альдоза редуктазы, ингибитор РКС, противоэпилептическое средство, антидепрессант, средство против аритмии, агонист опиоидов, антиоксидант, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство и тому подобное, могут уменьшаться в количестве по сравнению с нормальной дозой. Тем самым, противоположные воздействия, оказываемые этими комбинированными
- 30 лекарственными средствами, могут безопасно предотвращаться.

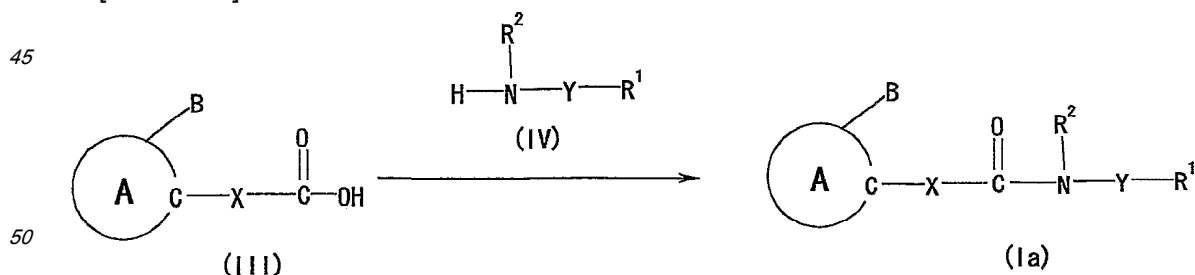
- Соединение по настоящему изобретению может использоваться в сочетании со способом лечения, включающим в себя нефармакологические средства, такие как спинальная электрическая стимуляция, акупунктура и иглоукалывание с прижиганием и
- 35 тому подобное.

Далее объясняются способы получения соединения по настоящему изобретению.

Соединение (I) может быть получено в соответствии со способом, который сам по себе известен, таким как способ A, способ D и способ F, которые будут описываться далее, или способом, аналогичным им.

- 40 Соединение (Ia) формулы (I), где Z представляет собой -CONR²- (R² является таким, как определено выше) может быть получено в соответствии, например, со следующим способом A.

[Способ A]



где символы являются такими, как определено выше.

В этом способе, соединение (III) подвергается реакции амидирования с получением

соединения (Ia). Эту реакцию осуществляют в соответствии со способом, который сам по себе известен, таким как способ непосредственного конденсирования соединения (III) с соединением (IV), способ взаимодействия реакционноспособного производного соединения (III) с соединением (IV) и тому подобное.

5 Способ непосредственного конденсирования соединения (III) с соединением (IV), как правило, осуществляют в присутствии катализатора конденсации в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

10 В качестве катализатора конденсации может быть указано обычное средство, такое как реагенты для конденсации на основе карбодиимидов, такие как дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид или его гидрохлорид и тому подобное; реагенты для конденсации на основе метафосфорной кислоты, такие как диэтил цианофосфат, дифенилфосфорил азид и тому подобное; карбонил диимидазол, 2-хлор-1,3-диметилимидазолий тетрафторборат и тому подобное.

15 В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; этилацетат, вода и тому подобное. Два или более

20 видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях.

Количество соединения (IV), которое должно использоваться составляет, как правило, 0,1-10 молярных эквивалентов, предпочтительно, 0,3-3 молярных эквивалента, по отношению к соединению (III).

25 Количество катализатора конденсации, которое должно использоваться, составляет, как правило, 0,1-10 молярных эквивалентов, предпочтительно, 0,3-3 молярных эквивалента, по отношению к соединению (III).

30 Когда указанный выше реагент для конденсации типа карбодиимидов используется в качестве катализатора конденсации, эффективность реакции может быть улучшена посредством использования соответствующего промотора конденсации (например, 1-гидрокси-1Н-1,2,3-бензотриазола гидрата, 1-гидрокси-7-азабензотриазола, 1-гидроксибензотриазола, N-гидроксисукцинимид, N-гидроксифталимида и тому подобное), где это необходимо. Когда указанный выше реагент для конденсации типа фосфорной

35 кислоты используется в качестве катализатора конденсации, эффективность реакции может быть улучшена, как правило, посредством добавления основания типа органического амина, такого как триэтиламин и тому подобное.

40 Количество указанного выше промотора конденсации органического основания типа амина, которое должно использоваться, составляет, как правило, 0,1-10 молярных эквивалентов, предпочтительно 0,3-3 молярных эквивалента, по отношению к соединению (III).

Температура реакции составляет, как правило, -30°C-100°C.

Время реакции составляет, как правило, 0,5-60 час.

45 В качестве реакционноспособного производного указанного выше соединения (III) могут быть указаны, например, кислотный ангидрид, галогенангидрид (хлорангидрид, бромангидрид), имидазолид, или смешанный кислотный ангидрид (например, ангидрид с метилкарбонатом, этилкарбонатом или изобутилкарбонатом и тому подобное) и так далее.

Например, когда кислотный ангидрид или галогенангидрид используется в качестве реакционноспособного производного, реакцию, как правило, осуществляют в присутствии основания, в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

50 В качестве основания могут быть указаны, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, N-метилморфолин, N,N-диметиланилин, 4-диметиламинопиридин, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное.

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; этилацетат, ацетонитрил, вода и тому подобное. Два или более видов среди этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях. Когда указанные выше амиды используются в качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, реакция может также осуществляться в отсутствие основания.

Количество соединения (IV), которое должно использоваться, составляет, как правило, 0,1-10 молярных эквивалентов, предпочтительно, 0,3-3 молярных эквивалента, по отношению к соединению (III).

Количество основания, которое должно использоваться, составляет, как правило, 0,1-10 молярных эквивалентов, предпочтительно, 0,3-3 молярных эквивалента, по отношению к соединению (III).

Температура реакции составляет, как правило, -30°C - 100°C .

Время реакции составляет, как правило, 0,5-20 час.

Когда смешанный кислотный ангидрид используется в качестве реакционноспособного производного, соединение (III) взаимодействует со сложным эфиром хлоругольной кислоты в присутствии основания, а затем взаимодействует с соединением (IV).

В качестве сложного эфира хлоругольной кислоты могут быть указаны, например, метилхлоркарбонат, этилхлоркарбонат, изобутилхлоркарбонат и тому подобное.

В качестве основания могут быть указаны, например, триэтиламин, анилин, N-метилморфолин, N,N-диметиланилин, 4-диметиламинопиридин, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, бикарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное.

Количество соединения (IV), которое должно использоваться, составляет, как правило, 0,1-10 молярных эквивалентов, предпочтительно 0,3-3 молярных эквивалента, по отношению к соединению (III).

Температура реакции составляет, как правило, -30°C - 100°C .

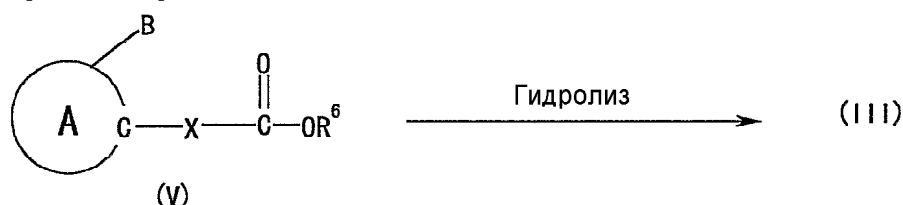
Время реакции составляет, как правило, 0,5-20 час.

Соединение (Ia), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

Соединение (IV), которое должно использоваться в качестве исходного соединения в указанном выше способе A, может быть получено с помощью способа, который сам по себе известен.

Соединение (III), которое должно использоваться в качестве исходного соединения в указанном выше способе A, может быть получено, например, с помощью следующего далее способа B.

[Способ B]



где R^6 представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную ацильную группу, а другие символы являются такими, как определено выше.

В качестве "необязательно замещенной углеводородной группы" и "необязательно

замещенной гетероциклической группы" для R^6 могут быть использованы группы, соответственно, представленные как указанная выше В.

В качестве "необязательно замещенной ацильной группы" для R^6 могут быть использованы группы, представленные как указанная выше R^1 .

R^6 предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил), C_{7-13} аралкильную группу (например, бензил), C_{6-14} арильную группу (например, фенил) и тому подобное.

В этом способе соединение (V) подвергают реакции гидролиза с получением соединения (III).

Эту реакцию осуществляют в соответствии с обычным способом, в присутствии кислоты или основания, в растворителе, содержащем воду.

В качестве кислоты могут быть указаны, например, хлористоводородная кислота, серная кислота, уксусная кислота, бромистоводородная кислота и тому подобное.

В качестве основания могут быть указаны, например, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия и тому подобное; карбонаты щелочноземельных металлов, такие как карбонат бария, карбонат кальция и тому подобное; алкоксид щелочного металла, такой как метоксид натрия и тому подобное; гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и тому подобное; гидроксиды щелочноземельных металлов, такие как гидроксид бария, гидроксид кальция и тому подобное; и тому подобное.

Количество кислоты или основания, которое должно использоваться, представляет собой, как правило, избыточное количество по отношению к соединению (V).

Предпочтительно, количество кислоты, которое должно использоваться, составляет примерно 2 - примерно 50 эквивалентов по отношению к соединению (V), и количество основания, которое должно использоваться, составляет примерно 1,2 - примерно 10 эквиваленты по отношению к соединению (V).

В качестве растворителя, содержащего воду, могут быть указаны, например, смешанный растворитель из воды и одного или нескольких видов растворителей, выбранных из спиртов, таких как метанол, этанол и тому подобное; простых эфиров, таких как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; диметилсульфоксида и ацетона и тому подобное, и так далее. Когда для реакции гидролиза используется кислота, в качестве растворителя может использоваться избыточное количество кислоты.

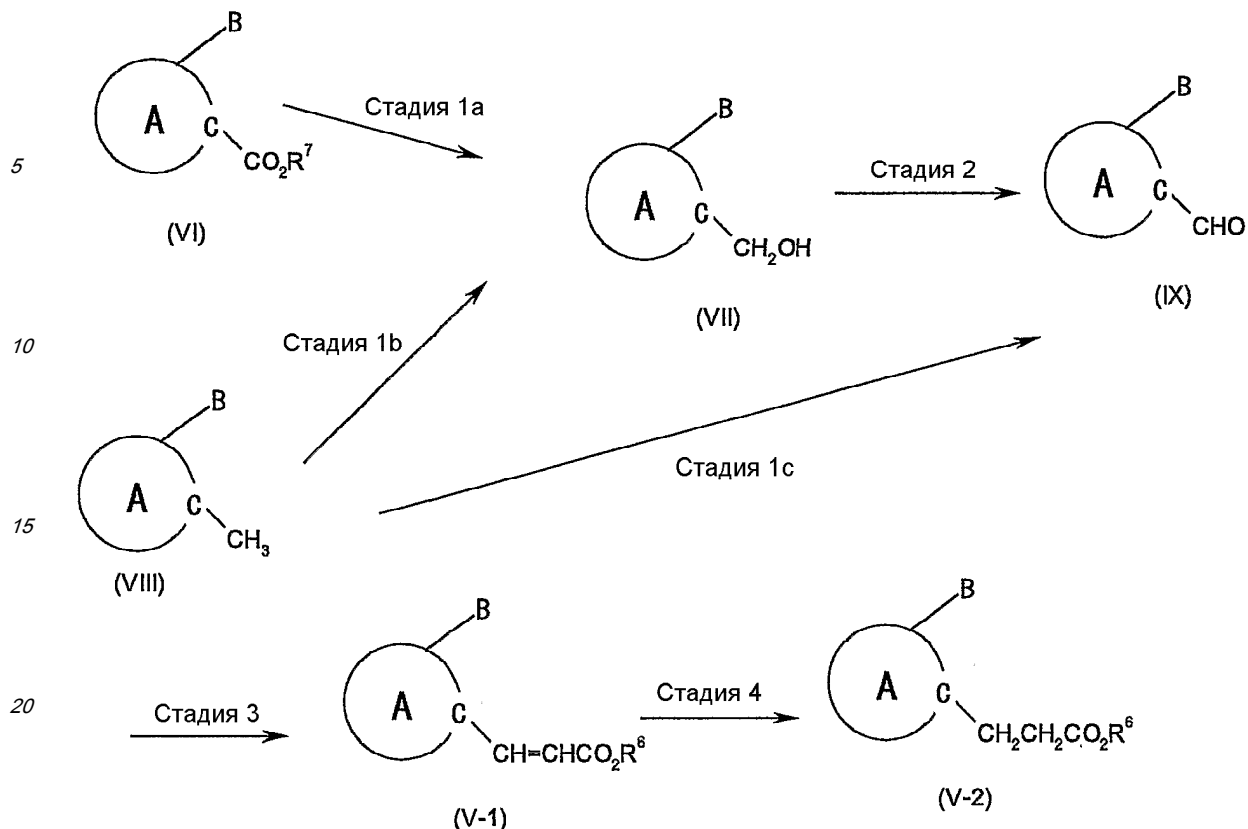
Температура реакции составляет, как правило, примерно от -20 - примерно до 150°C , предпочтительно, примерно от -10 примерно до 100°C .

Время реакции составляет, как правило, примерно 0,1 - примерно 20 час.

Соединение (III), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

Соединение (V), которое должно использоваться в качестве исходного соединения в указанном выше способе В, может быть получено с помощью способа, который сам по себе известен. Например, из соединений (V), соединения, где X представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$ [соответственно, соединение (V-1) или (V-2)], могут быть получены в соответствии со следующим далее способом С.

[Способ С]



где R^7 представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную ацильную группу, и другие символы являются такими, как определено выше.

В качестве "необязательно замещенной углеводородной группы", "необязательно замещенной гетероциклической группы" и "необязательно замещенной ацильной группы" для R^7 , используются группы, соответственно, представленные, как указанная выше R^6 .

R^7 предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил), C_{7-13} аралкильную группу (например, бензил), $\text{C}_6\text{-}_{14}$ арильную группу (например, фенил) и тому подобное.

(Стадия 1a) Реакция восстановления

Эту реакцию осуществляют в соответствии с обычным способом в присутствии восстанавливающего средства в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве восстанавливающего средства могут быть указаны, например, боргидрид натрия, боргидрид лития, лития алюминия гидрид, диизобутилалюминий гидрид, дигидробис(2-метоксиэтокси)алюминат натрия, боран и его комплексы (например, боран-тетрагидрофуран, боран-пиридин, боран-диметилсульфид и тому подобное) и так далее.

Количество восстанавливающего средства, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 0,5 - примерно 10 молярных эквивалентов по отношению к соединению (VI).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; вода; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол и тому подобное; и так далее. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси, при соответствующих отношениях.

Температура реакции составляет, как правило, примерно от -50°C - примерно до 150°C , предпочтительно, примерно от -10°C примерно до 100°C .

Время реакции составляет, как правило, примерно от 0,5 - примерно 20 час.

Соединение (VII), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное. Является возможным использование реакционной смеси, содержащей соединение (VII), в качестве исходного материала для следующей реакции без выделения или очистки соединения (VII).

Соединение (VI), которое должно использоваться в качестве исходного соединения, на указанной выше стадии 1а, может быть получено в соответствии со способом, который сам по себе известен, такого как способы, описанные в Tetrahedron Letters, Vol. 41, p. 5453 (2000), заявке на Международный патент WO 99/52882, Journal of Chemical Society, Perkin Trans. Vol. 1, No. 2, pp. 642-645 (1981) и тому подобное, или в соответствии со способом, аналогичным им.

(Стадия 1b) Реакции галогенирования и гидроксирования

На этой стадии соединение (VIII) подвергается реакции галогенирования, а затем реакции гидроксирования с получением соединения (VII).

Здесь реакцию галогенирования осуществляют в присутствии галогенирующего средства и, когда необходимо, соответствующего инициатора реакции, в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве галогенирующего средства могут быть указаны, например, N-галогенированные имидазы, такие как N-бромсукцинимид, N-хлорсукцинимид и тому подобное, и так далее.

Количество галогенирующего средства, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1 - примерно 10 молярных эквивалентов по отношению к соединению (VIII).

В качестве инициатора реакции могут быть указаны, например, органические азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил и тому подобное; органические пероксиды, такие как бензоилпероксид и тому подобное, и так далее.

Количество инициатора реакции, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 0,001 - примерно 1 молярный эквивалент по отношению к соединению (VIII).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как четыреххлористый углерод, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, дихлорметан и тому подобное, ацетонитрил, этилацетат, N,N-диметилформамид и тому подобное. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси, при соответствующих отношениях.

Температура реакции составляет, как правило, -50-200°C, предпочтительно, 0-120°C.

Время реакции равно, как правило, 0,1-48 час.

Реакцию гидроксирования удобно осуществлять в присутствии соответствующего основания, в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве основания могут быть указаны, например, ацетаты или формиаты щелочных металлов, такие как ацетат натрия, ацетат калия, формиат натрия и тому подобное; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия и тому подобное; карбонаты щелочноземельных металлов, такие как карбонат бария, карбонат кальция и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия и тому подобное; гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и тому подобное; гидроксиды щелочноземельных металлов, такие как гидроксид бария, гидроксид кальция и тому подобное, и так далее.

Количество основания, которое должно использоваться, представляет собой, как правило, избыточное количество по отношению к соединению (VIII). Количество

основания, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1,2 - примерно 30 эквивалентов, по отношению к соединению (VIII).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, спирты, такие как метанол, этанол и тому

5 подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; диметилсульфоксид, ацетон и тому подобное. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси, при соответствующих отношениях, или могут использоваться в смеси с водой. Когда указанный выше растворитель используется в смеси с водой, отношение смешивания воды составляет, например, 0,1-1000%,
10 предпочтительно, 1-100%, по объему, по отношению к растворителю.

Температура реакции составляет, как правило, примерно -20 - примерно 150°C, предпочтительно, примерно от -10 примерно до 100°C.

Время реакции составляет, как правило, примерно 0,1 - примерно 20 час.

Соединение (VII), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с
15 помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное. Является также возможным использование реакционной смеси, содержащей соединение (VII), в качестве
20 исходного материала для следующей реакции, без выделения или очистки соединения (VII).

(Стадия 1с) Реакция дигалогенирования и гидролиза

На этой стадии соединение (VIII) подвергают реакции дигалогенирования, а затем реакции гидролиза с получением соединения (IX).

Реакцию дигалогенирования осуществляют в присутствии галогенирующего средства и,
25 когда необходимо, соответствующего инициатора реакции, в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве галогенирующего средства могут использоваться инициатор реакции и растворитель, которые не оказывают отрицательного воздействия на реакцию, соединения, соответственно, соединения, представленные для указанной выше реакции
30 галогенирования на стадии 1b.

Количество галогенирующего средства, которое должно использоваться, предпочтительно представляет собой примерно 2 - примерно 20 молярных эквивалентов, по отношению к соединению (VIII).

Количество инициатора реакции, которое должно использоваться, предпочтительно
35 составляет примерно 0,001 - примерно 1 молярных эквивалента по отношению к соединению (VIII).

Температура реакции составляет, как правило, -50-200°C, предпочтительно, 0-120°C.

Время реакции составляет, как правило, 0,1-48 час.

Реакцию гидролиза осуществляют таким же образом, как и реакцию гидроксилирования
40 на указанной выше стадии 1b.

Соединение (IX), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное. Является также
45 возможным использование реакционной смеси, содержащей соединение (IX), в качестве исходного материала для следующей реакции, без выделения или очистки соединения (IX).

Соединение (VIII), которое должно использоваться в качестве исходного соединения на указанных выше стадиях 1b и 1с, может быть получено в соответствии со способом, который сам по себе известен, например, способами, описанными в Journal of Organic
50 Chemistry, Vol. 51, p. 4075 (1986) и тому подобное, или в соответствии со способом, аналогичным им.

(Стадия 2) Реакция окисления

Эту реакцию осуществляют в соответствии с обычным способом, в присутствии

окислителя в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве окислителя могут быть указаны, например, окислители на основе металлов, такие как диоксид марганца, пиридиний хлорхромат, пиридиний дихромат, оксид рутения и

тому подобное, и так далее.

Количество окислителя, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1 - примерно 10 молярных эквивалентов по отношению к соединению (VII).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и тому подобное; и так далее. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях.

Температура реакции составляет, как правило, примерно -50 - примерно 150°C, предпочтительно, примерно от -10 примерно до 100°C.

Время реакции составляет, как правило, примерно 0,5 - примерно 20 час.

В дополнение к этому, соединение (IX) может быть также получено посредством добавления реакционноспособного реагента, такого как комплекс триоксида серы и пиридина или оксалил хлорид и тому подобное, к соединению (VII), в смешанном растворителе из сульфоксидов, таких, как диметилсульфоксид и тому подобное, и галогенированных углеводородов, таких как хлороформ, дихлорметан и тому подобное, а затем взаимодействия с органическим основанием, таким как триэтиламин, N-метилморфолин и тому подобное.

Количество реакционноспособного реагента, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1 - примерно 10 молярных эквивалентов, по отношению к соединению (VII).

Количество органического основания, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1 - примерно 10 молярных эквивалентов, по отношению к соединению (VII).

Температура реакции составляет, как правило, примерно от -50 примерно до 150°C, предпочтительно, примерно от -10 примерно до 100°C.

Время реакции составляет, как правило, примерно 0,5 - примерно 20 час.

Соединение (IX), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное. Является также возможным использование реакционной смеси, содержащей соединение (IX), в качестве исходного материала для следующей реакции, без выделения или очистки соединения (IX).

(Стадия 3) Реакция добавления углерода

На этой стадии, соединение (V-1) получают посредством взаимодействия соединения (IX) с реагентом на основе органического соединения фосфора в присутствии основания в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве реагента на основе органического соединения фосфора могут быть указаны, например, метил диметилфосфоноацетат, этил диэтилфосфоноацетат, этил диметилфосфоноацетат и тому подобное.

Количество органического реагента на основе фосфора, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1 - примерно 10 молярных эквивалентов по отношению к соединению (IX).

В качестве основания могут быть указаны, например, соли щелочных металлов, такие как гидроксид калия, гидроксид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и тому подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как карбонат бария, карбонат кальция, гидроксид бария, гидроксид кальция и тому подобное; амины, такие как пиридин, триэтиламин, N,N-диметиланилин, 1,8-диазабicyclo[5,4,0]ундек-7-ен и тому подобное;

гидриды металлов, такие как гидрид калия, гидрид натрия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия и тому подобное, и так далее.

Количество этих оснований, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1 - примерно 5 молярных эквивалентов по отношению к соединению (IX).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; и так далее. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях.

Температура реакции составляет, как правило, примерно от -50 примерно до 150°C, предпочтительно, примерно -10 примерно до 100°C.

Время реакции составляет, как правило, примерно 0,5 - примерно 20 час.

Соединение (V-1), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное. Является также возможным использование реакционной смеси, содержащей соединение (V-1), в качестве исходного материала для следующей реакции, без выделения или очистки соединения (V-1).

(Стадия 4) Реакция гидрирования

Эту реакцию осуществляют в соответствии с обычным способом в атмосфере водорода или в присутствии источников водорода из муравьиной кислоты и тому подобное, и катализатора на основе металла, в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве катализатора на основе металла могут быть указаны, например, катализаторы на основе переходных металлов, такие как палладий на угле, палладий на карбонате бария, палладий на саже, оксид платина, платина на угле, никелевый катализатор Ренея, катализатор Уилкинсона и тому подобное, и так далее.

Количество катализатора на основе металла, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 0,01 - примерно 10 молярных эквивалентов, по отношению к соединению (V-1).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол и тому подобное; и так далее. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси, при соответствующих отношениях.

Температура реакции составляет, как правило, примерно от -50 примерно до 150°C, предпочтительно, примерно от -10 примерно до 100°C.

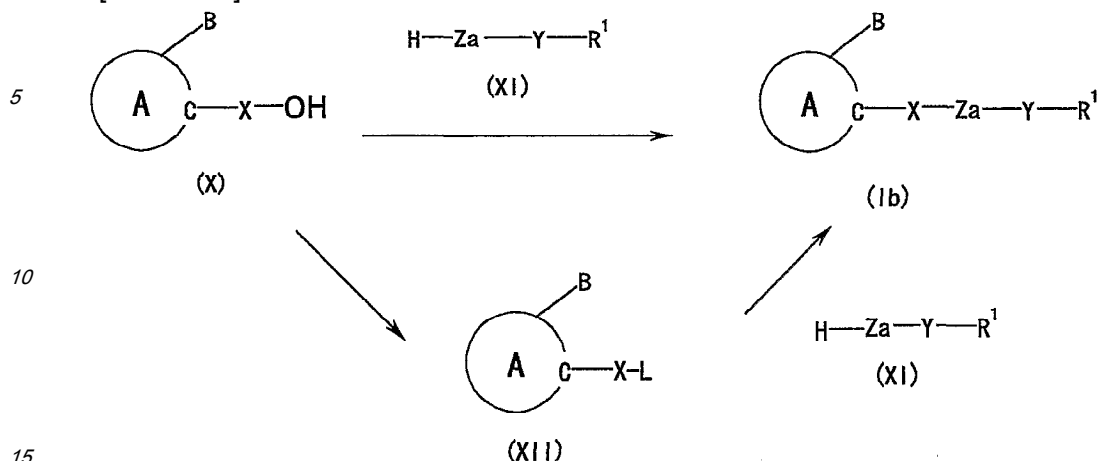
Время реакции составляет, как правило, примерно 0,5 - примерно 20 час.

Соединение (V-2), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

Соединение (Ib) формулы (I), где Z представляет собой Za [Za представляет собой -O-, -S- или -NR²- (R^2 является таким, как определено выше)] может быть получено,

например, с помощью следующего способа D.

[Способ D]



где L представляет собой удаляемую группу, а другие символы являются такими, как определено выше.

В качестве удаляемой группы для L могут быть указаны, например, атом галогена, $-\text{OSO}_2\text{R}^8$ (R^8 представляет собой атом водорода, C_{1-4} алкильную группу, C_{6-10} арильную группу, необязательно замещенную C_{1-4} алкильной группой, C_{7-14} аралкильную группу, необязательно замещенную C_{1-4} алкильной группой) и тому подобное.

Здесь в качестве атома галогена могут быть указаны фтор, хлор, бром, иод и тому подобное.

В качестве C_{1-4} алкильной группы " C_{1-4} алкильной группы", " C_{6-10} арильной группы, необязательно замещенной C_{1-4} алкильной группой" и " C_{7-14} аралкильной группы, необязательно замещенной C_{1-4} алкильной группой" для R^8 , могут быть указаны метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Среди них метил является предпочтительным.

В качестве C_{6-10} арильной группы " C_{6-10} арильной группы, необязательно замещенной C_{1-4} алкильной группой" для R^8 , могут быть указаны фенил и нафтил. Среди них фенил является предпочтительным.

В качестве C_{7-14} аралкильной группы " C_{7-14} аралкильной группы, необязательно замещенной C_{1-4} алкильной группой" для R^8 , могут быть указаны бензил, фенетил и нафтилметил. Среди них бензил является предпочтительным.

Удаляемая группа для L предпочтительно представляет собой атом галогена (предпочтительно, хлора), метансульфонилокси и тому подобное.

Соединение (Ib) может быть получено, например, путем воздействия на соединение (X) и соединение (XI) реакции Мицунобу.

Эту реакцию осуществляют в соответствии с обычным способом в присутствии фосфина и азосоединения в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве фосфинового соединения могут быть указаны, например, триметилфосфин, триэтилфосфин, трибутилфосфин, трифенилфосфин, дифенилпиридилфосфин, цианометил трибутилфосфоран и тому подобное.

В качестве азосоединения могут быть указаны, например, диэтил азодикарбоксилат, диизопропил азодикарбоксилат, азодикарбонилдипиперидин и тому подобное.

Когда цианометил трибутилфосфоран используется в качестве фосфинового соединения, реакция может осуществляться в отсутствие азосоединения.

Количество соединения (XI), которое должно использоваться, составляет, как правило, 1-20 эквивалентов, предпочтительно, 1-10 эквивалентов, по отношению к соединению (X).

Количество фосфинового соединения и азосоединения, которое должно использоваться, составляет, как правило, 1-50 эквивалентов, предпочтительно, 1-10 эквивалентов, по отношению к соединению (X).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как

5 хлороформ, дихлорметан и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид и тому подобное; и так далее. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях.

Температура реакции составляет, как правило, примерно от -20 примерно до 150°C, предпочтительно, примерно от -10 примерно до 100°C.

10 Время реакции составляет, как правило, примерно 0,1 - примерно 20 час.

Соединение (Ib), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

15 Соединение (Ib) также может быть получено посредством преобразования соединения (X) в его реакционно-способное производное, соединение (XII) и взаимодействия соединения (XII) с соединением (XI).

Соединение (XII) может быть получено путем взаимодействия соединения (X) с соответствующим активирующим реагентом в растворителе, который не оказывает

20 отрицательного воздействия на реакцию, когда необходимо, в присутствии основания.

Здесь в качестве активирующего реагента могут использоваться реагенты, соответствующие указанной выше удаляемой группе L. Конкретные примеры активирующего реагента включают в себя тионилхлорид, метансульфонил хлорид и тому

подобное.

25 Количество активирующего реагента, которое должно использоваться, предпочтительно составляет, примерно 1 - примерно 10 молярных эквивалентов, по отношению к соединению (X).

В качестве основания могут быть указаны, например, соли щелочных металлов, такие как гидроксид калия, гидроксид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и тому

30 подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как карбонат бария, карбонат кальция, гидроксид бария, гидроксид кальция и тому подобное; амины, такие как пиридин, триэтиламин, N,N-диметиланилин, 1,8-диазацикло[5,4,0]ундец-7-ен и тому подобное; гидриды металлов, такие как гидрид калия, гидрид натрия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия и

35 тому подобное; и так далее.

Количество этих оснований, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1 - примерно 10 молярных эквивалентов, по отношению к соединению (X).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на

40 реакцию, могут быть указаны, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид и тому подобное; и так далее. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в

45 смеси при соответствующих отношениях, или могут использоваться в смеси с водой. Когда указанный выше растворитель используется в смеси с водой, отношение смешивания воды составляет, например, 0,1-100%, предпочтительно, 1-100%, по объему, по отношению к растворителю.

Температура реакции составляет, как правило, примерно от -20 примерно до 150°C,

50 предпочтительно, примерно от -10 примерно до 100°C.

Время реакции составляет, как правило, примерно 0,1 - примерно 20 час.

Соединение (XII), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких как концентрирование,

концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное. Является также возможным использование реакционной смеси, содержащей соединение (XII), в качестве исходного материала для следующей реакции, без выделения или очистки соединения (XII).

Взаимодействие соединения (XII) с соединением (XI) осуществляют в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, когда необходимо, в присутствии основания.

В качестве основания могут быть указаны, например, соли щелочных металлов, такие как гидроксид калия, гидроксид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и тому подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как карбонат бария, карбонат кальция, гидроксид бария, гидроксид кальция и тому подобное; амины, такие как пиридин, триэтиламин, N,N-диметиланилин, 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен и тому подобное; гидриды металлов, такие как гидрид калия, гидрид натрия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия и тому подобное; и так далее.

Количество этих оснований, которое должно использоваться, предпочтительно составляет примерно 1 - примерно 10 молярных эквивалентов по отношению к соединению (XII).

В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, могут быть указаны, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой диэтиловый эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид и тому подобное; и так далее. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях, или могут использоваться в смеси с водой. Когда указанный выше растворитель используется в смеси с водой, отношение смешивания воды составляет, например, 0,1-100%, предпочтительно, 1-100%, по объему, по отношению к растворителю.

Количество соединения (XI), которое должно использоваться, составляет, как правило, 1-20 эквивалентов, предпочтительно, 1-10 эквивалентов, по отношению к соединению (XII).

Температура реакции составляет, как правило, примерно от -20 примерно до 150°C, предпочтительно, примерно от -10 примерно до 100°C.

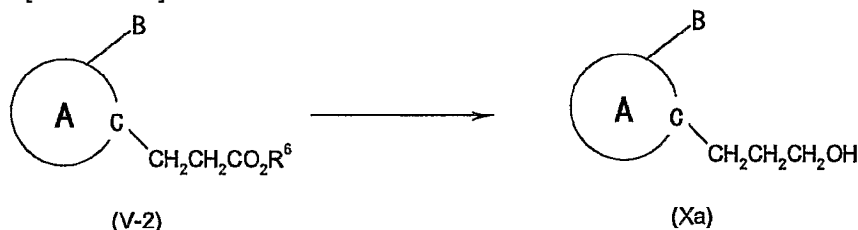
Время реакции составляет, как правило, примерно 0,1 - примерно 20 час.

Соединение (Ib), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

Соединение (X) и соединение (XI), которые должны использоваться в качестве исходного соединения в указанном выше способе D, могут быть получены с помощью способа, который сам по себе известен, или способа, аналогичного ему.

Из соединений (X), соединение (Xa), где X представляет собой $-(CH_2)_3-$, может быть получено, например, с помощью следующего способа E.

[Способ E]



где символы являются такими, как определено выше.

В этом способе соединение (V-2) подвергают реакции восстановления с получением

соединения (Xa).

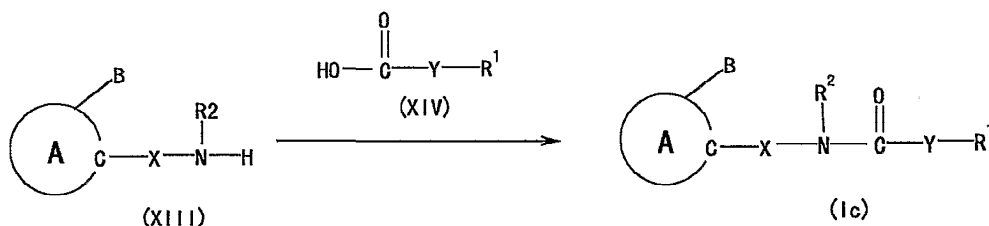
Эту реакцию осуществляют таким же способом, как и на стадии 1a указанного выше способа С.

Соединение (Xa), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

Из соединений (X) соединение, где X является иным, чем $-(CH_2)_3-$, также может быть получено с помощью указанного выше способа Е, или способа, аналогичного ему.

Соединение (Ic) формулы (I), где Z представляет собой $-NR^2CO-$ (R^2 является таким, как определено выше), может быть получено, например, с помощью, следующего способа F.

[Способ F]



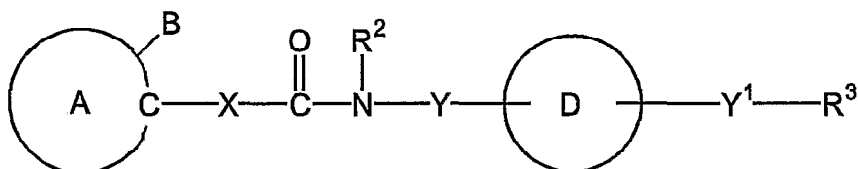
где символы являются такими, как определено выше.

В этом способе соединение (XIII) подвергают реакции амидирования с получением соединения (Ic). Эту реакцию осуществляют таким же способом, как в указанном выше способе А.

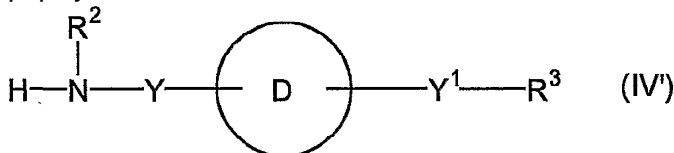
Соединение (XIII) и соединение (XIV) могут быть получены с помощью способа, который сам по себе известен.

Соединение (Ic), полученное таким образом, может быть выделено и очищено с помощью известных средств разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

Из указанных выше соединений (Ia), соединение (Iaa) представленное формулой:



где каждый символ является таким, как определено выше, может быть получено путем взаимодействия указанного выше соединения (III) с соединением, представленным формулой:



где каждый символ является таким, как определено выше.

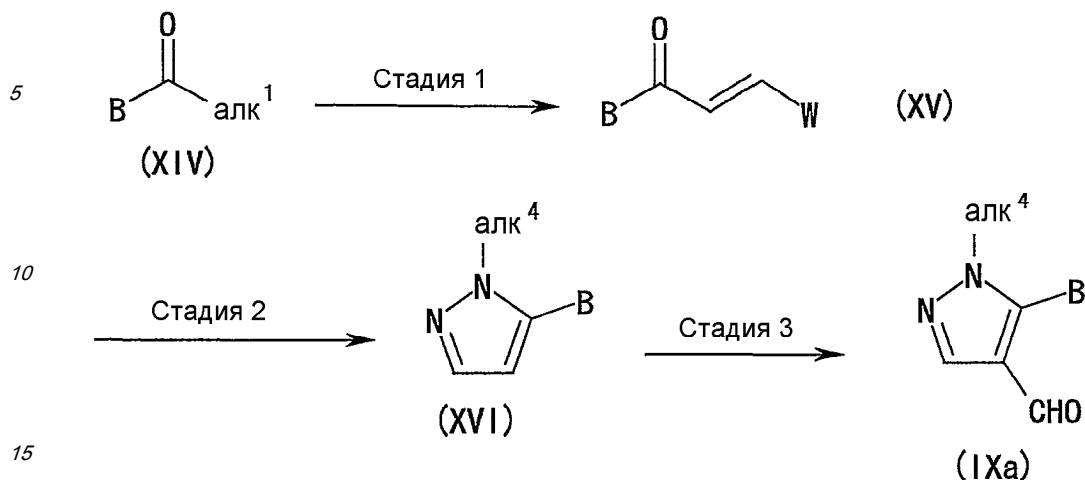
Эту реакцию осуществляют таким же способом, как в указанном выше способе А. В этой реакции соединение (IV'), которое должно использоваться в качестве исходного соединения, может быть получено с помощью способа, который сам по себе известен.

Соединение (Iaa), полученное таким образом, может быть выделено или очищено с помощью известных способов разделения и очистки, таких как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

Из указанных выше соединений (IX) соединение (IXa), где кольцо А представляет собой пиразол, замещенный C_{1-6} алкильной группой, может быть также получено, например, с

помощью следующего способа G.

[Способ G]



где В является таким как определено выше; W представляет собой -ОН или -N(алк²)(алк³); алк¹, алк², алк³ и алк⁴ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой С₁₋₆алкильную группу.

В качестве С₁₋₆алкильной группы для алк¹, алк², алк³ или алк⁴ могут быть указаны, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и тому подобное. Среди них метил является предпочтительным.

В качестве С₇₋₁₃аралкильной группы для алк⁴ может быть указан, например, бензил и тому подобное.

(Стадия 1)

Эта стадия может осуществляться в соответствии со способом, который сам по себе известен, таким как способ, описанный в *Inorganic Chemistry*, 28, 1093(1989), или в соответствии со способом, аналогичным ему.

Сначала соединение (XIV) взаимодействует со сложным эфиром муравьиной кислоты (например, низшим сложным алкиловым эфиром, таким как метилформиат, этилформиат, пропилформиат и тому подобное) в присутствии основания с получением соединения (XV), где W представляет собой -ОН.

Эту реакцию, как правило, осуществляют в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию. В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, используются, например, спирты (например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол, метоксиэтанол и тому подобное), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,1,2,2-тетрахлорэтан и тому подобное), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол, хлорбензол, дихлорбензол, нитробензол и тому подобное), простые эфиры (например, простой этиловый эфир, простой изопропиловый эфир, простой трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное), нитрилы (например, ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное), диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамид и тому подобное. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях.

В качестве основания, используются, например, третичные амины (например, триметиламин, триэтиламин, трибутиламин, N-этилдиизопропиламин, N-метилморфолин, DBU (1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен), DBN (1,5-диазабицикло[4,3,0]-5-нонен) и тому подобное), карбонаты щелочных металлов (например, бикарбонат натрия, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия и тому подобное), гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид кальция и тому подобное), алкоксиды (например, метоксид натрия, этоксид натрия, пропоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия и тому подобное), гидрид калия, гидрид натрия, амид

натрия, металлический калий, металлический натрий и тому подобное.

Количество сложного эфира муравьиной кислоты и основания, которое должно использоваться, составляет, как правило, 1-10 эквивалентов, предпочтительно, 1-5 эквивалентов, для каждого, по отношению к соединению (XIV).

5 Температура реакции составляет, как правило, -20-150°C, предпочтительно, -10-100°C.

Время реакции составляет, как правило, 30 мин - 24 час, предпочтительно, 1 час - 15 час.

В дополнение к этому, соединение (XV), где W представляет собой -N(алк²)(алк³) (алк² и алк³ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой C₁₋₆алкильную группу), может быть получено посредством взаимодействия соединения (XIV) с диметилформамид ди-C₁₋₆алкилацетатами (например, диметилформамид диметилацетатом, диметилформамид диэтилацетатом, диметилформамид дипропилацетатом, диметилформамид диизопропилацетатом и тому подобное), бисдиметиламинометоксиметаном или трисдиметиламинометаном.

15 Эту реакцию, как правило, осуществляют в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию. В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, используются, например, спирты (например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол, метоксиэтанол и тому подобное), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,1,2,2-тетрахлорэтан и тому подобное), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол, хлорбензол, дихлорбензол, нитробензол и тому подобное), простые эфиры (например, простой этиловый эфир, простой изопропиловый эфир, простой трет-бутилметилэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное), нитрилы (например, ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное), диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамид и тому подобное. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях. Является также возможным осуществление реакции без растворителя.

30 Количество указанных выше диметилформамид ди-C₁₋₆алкилацетатей, бисдиметиламинометоксиметана и трисдиметиламинометана, которое должно использоваться, составляет, как правило, 1-10 эквивалентов, предпочтительно, 1-5 эквивалентов, для каждого, по отношению к соединению (XIV).

Температура реакции составляет, как правило, -20-200°C, предпочтительно, -10-150°C.

35 Время реакции составляет, как правило, 30 мин - 24 час, предпочтительно 1 час - 15 час.

Соединение (XV), полученное таким образом, может быть выделено или очищено с помощью известных способов разделения и очистки, таких, как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное. Реакционная смесь, содержащая соединение (XV), может использоваться в качестве исходного материала для следующей реакции, без выделения или очистки соединения (XV).

Соединение (XIV), используемое в качестве исходного соединения в этой реакции, может быть получено с помощью способа, который сам по себе известен.

(Стадия 2)

45 Затем соединение (XV) взаимодействует с C₁₋₆алкилгидразином или C₇₋₁₃аралкилгидразином в присутствии кислоты с получением соединения (XVI).

В качестве C₁₋₆алкилгидразина могут быть указаны, например, метилгидразин, этилгидразин и тому подобное.

50 В качестве C₇₋₁₃аралкилгидразина может быть указан, например, бензилгидразин и тому подобное.

Эту реакцию, как правило, осуществляют в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию. В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, используются, например, спирты (например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол, метоксиэтанол и тому

подобное), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,1,2,2-тетрахлорэтан и тому подобное), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол, хлорбензол, дихлорбензол, нитробензол и тому подобное), простые эфиры (например, простой этиловый эфир, простой изопропиловый эфир, простой трет-бутилметилэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное), нитрилы (например, ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное), сложные эфиры (например, метилацетат, этилацетат, этилпропионат и тому подобное), диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамид и тому подобное. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях.

В качестве кислоты, которая должна использоваться для этой реакции, могут быть указаны, например, неорганические кислоты (например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и тому подобное), органические кислоты (например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота и тому подобное, камфорсульфоновая кислота и тому подобное) и так далее. Среди них сульфоновые кислоты являются предпочтительными, и п-толуолсульфоновая кислота является особенно предпочтительной.

Количество C₁₋₆алкилгидразина, C₇₋₁₃аралкилгидразина и кислоты, которые должно использоваться, составляет, как правило, 1-10 эквивалентов, предпочтительно 1-5 эквивалентов, для каждого, по отношению к соединению (XV).

В этой реакции C₁₋₆алкилгидразин и C₇₋₁₃аралкилгидразин могут использоваться в качестве кислотно-аддитивной соли. В качестве такой кислотно-аддитивной соли, могут быть указаны соли с неорганическими кислотами (например, гидрохлорид, сульфат) и соли с органическими кислотами (например, п-толуолсульфонат), представленные как соли соединений, представленных формулой (I). Когда C₁₋₆алкилгидразин и C₇₋₁₃аралкилгидразин используются в качестве кислотно-аддитивных солей, реакция может также осуществляться без добавления кислоты.

В этой реакции количество кислоты (включая количество кислоты, образующей кислотно-аддитивную соль), которое должно использоваться, предпочтительно составляет 1 эквивалент, по отношению к C₁₋₆алкилгидразину или C₇₋₁₃аралкилгидразину, и использование этого количества приводит к получению целевого соединения с высоким выходом.

Температура реакции составляет, как правило, -20-150°C, предпочтительно, -10-100°C.

Время реакции составляет, как правило, 30 мин - 24 час, предпочтительно, 1 час - 15 час.

Соединение (XVI), полученное таким образом, может быть выделено или очищено с помощью известных способов разделения и очистки, таких как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное. Реакционная смесь, содержащая соединение (XVI), может использоваться в качестве исходного материала для следующей реакции, без выделения или очистки соединения (XVI).

(Стадия 3)

В дополнение к этому соединение (XVI) подвергают реакции формилирования в присутствии галогенирующего средства (например, фосфор оксихлорида, фосфор оксидбромид, фосфор трихлорида, фосфор пентахлорида, тионил хлорида, фосгена и тому подобное) и так далее с получением соединения (IXa).

Эта реакция может осуществляться в соответствии с реакцией Вильсмейера-Хаака, известной, сама по себе, например, в соответствии со способом, изложенным в J. Chem. Soc., Perkin I, 2334(1979) [D. Reid, R. Webster, S. McKenzie], или в соответствии со способом, аналогичным ей.

Реакцию формилирования осуществляют с использованием формилирующего средства,

такого как диметилформамид, N-метилацетанилид, N-этилацетанилид и тому подобное.

Эту реакцию, как правило, осуществляют в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию. В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, используются, например, галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,1,2,2-тетрахлорэтан и тому подобное), ароматические углеводороды (например, хлорбензол, дихлорбензол, нитробензол и тому подобное), простые эфиры (например, простой этиловый эфир, простой изопропиловый эфир, простой трет-бутилметилэтиловый эфир, простой бис(2-метоксиэтиловый) эфир, тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное), нитрилы (например, ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное), сложные эфиры (например, метилацетат, этилацетат, этилпропионат и тому подобное) и так далее. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях. В дополнение к этому указанный выше формилирующее средство может использоваться в качестве растворителя. В качестве сочетания галогенирующего средства и формилирующего средства, которое должно использоваться для этой реакции, предпочтительным является сочетание фосфор оксихлорид - диметилформамид.

Количество формилирующего средства и галогенирующего средства, которое должно использоваться, составляет, как правило, 1-10 эквивалентов, предпочтительно, 1-5 эквивалентов, для каждого, по отношению к соединению (XVI).

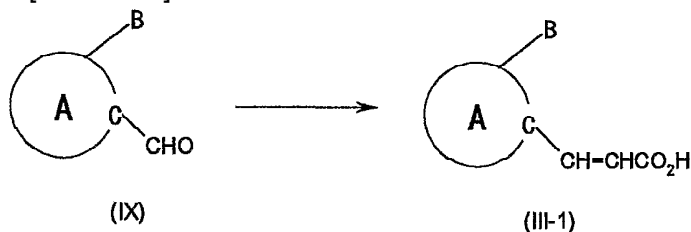
Температура реакции составляет, как правило, -20-200°C, предпочтительно -10-150°C.

Время реакции составляет, как правило, 30 мин - 24 час, предпочтительно 1 час - 15 час.

Соединение (IXa), полученное таким образом, может быть выделено или очищено с помощью известных способов разделения и очистки, таких как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

Из соединений (III), которые должны использоваться в качестве исходного соединения, в указанном выше способе А, соединение (III-1), где X представляет собой -CH=CH-, может быть также получено в соответствии со следующим способом Н.

[Способ Н]



где каждый символ является таким, как определено выше.

В этом способе, соединение (IX) взаимодействует с малоновой кислотой с получением соединения (III-1). Эта реакция может осуществляться в соответствии со способом, который сам по себе известен, например, в соответствии со способами, описанными в New Courses in Experiment Chemistry; 14, Synthesis and Reaction of Organic Compounds [II] pp. 980-981; Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 731 (1963); J. Am. Chem. Soc., 80, 3645 (1958) и тому подобное, или в соответствии со способом, аналогичным им.

Например, эту реакцию осуществляют в присутствии основания, в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В качестве основания, используются, например, ароматические амины (например, пиридин, лютинин, хинолин), вторичные амины (например, пиперидин, пирролидин, морфолин, дициклогексилламин), третичные амины (например, триметиламин, триэтиламин, трибутиламин, N-этилдизопропиламин, N-метилморфолин, DBU (1,8-диазацикло[5,4,0]-7-ундецен), DBN (1,5-дизазицикло[4,3,0]-5-нонен) и тому подобное), карбонаты щелочных металлов (например, бикарбонат натрия, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия и тому подобное), гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид кальция и тому подобное), алкоксиды (например,

метоксид натрия, этоксид натрия, пропоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия и тому подобное), гидрид калия, гидрид натрия, амид натрия, металлический калий, металлический натрий и тому подобное. Из указанных выше оснований жидкие амины могут использоваться в качестве растворителя.

- 5 В качестве растворителя, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, используются, например, спирты (например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол, метоксиэтанол и тому подобное), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,1,2,2-тетрахлорэтан и тому подобное), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол, хлорбензол, дихлорбензол, нитробензол и тому подобное), простые эфиры (например, простой этиловый эфир, простой изопропиловый эфир, простой трет-бутилметилловый эфир, простой бис(2-метоксиэтиловый) эфир, тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное), нитрилы (например, ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное), диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамид, вода и тому подобное. Два или более видов этих растворителей могут использоваться в смеси при соответствующих отношениях.

Количество малоновой кислоты, которое должно использоваться, составляет, как правило, 1-10 эквивалентов, предпочтительно, 1-5 эквивалентов, по отношению к соединению (IX).

- 20 Количество основания, которое должно использоваться, составляет, как правило, 1-10 эквивалентов, предпочтительно, 1-5 эквивалентов, по отношению к соединению (IX).

Температура реакции составляет, как правило, -20-180°C, предпочтительно, 0-120°C.

Время реакции составляет, как правило, 30 мин - 36 час, предпочтительно 1 час - 18 час.

- 25 Соединение (III-1), полученное таким образом может быть выделено или очищено с помощью известных способов разделения и очистки, таких как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, перенос фазы, хроматография и тому подобное.

- В каждой из указанных выше реакций, когда исходное соединение имеет амино, карбокси, гидроксид или карбонил в качестве заместителя, эти группы могут иметь защитную группу, введенную в них, такую как группа, как правило, используемая в химии пептидов и тому подобное. Целевое соединение может быть получено путем удаления защитной группы, при необходимости, после реакции.

- В качестве аминозащитной группы могут быть указаны, например, формил, C₁₋₆алкилкарбонил (например, ацетил, пропионил и тому подобно), C₁₋₆алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и тому подобное), бензоил, C₇₋₁₃аралкилкарбонил (например, бензилкарбонил и тому подобное), C₇₋₁₃аралкилоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил, 9-фторенилметоксикарбонил и тому подобное), тритил, фталоил, N,N-диметиламинометил, силил (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиэтилсилил и тому подобное), C₂₋₆алкенил (например, 1-аллил и тому подобное), и так далее. Эти группы являются необязательно замещенными 1-3 атомами галогена (например, фтора, хлора, брома, иода и тому подобное), C₁₋₆алкокси (например, метокси, этокси, пропокси и тому подобное) или нитро и тому подобное.

- 45 В качестве карбоксиазащитной группы могут быть указаны, например, C₁₋₆алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и тому подобное), C₇₋₁₃аралкил (например, бензил и тому подобное), фенил, тритил, силил (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиэтилсилил и тому подобное), C₂₋₆алкенил (например, 1-аллил и тому подобное) и тому подобное. Эти группы являются необязательно замещенными 1-3 атомами галогена (например, фтора, хлора, брома, иода и тому подобное), C₁₋₆алкокси (например, метокси, этокси, пропокси и тому подобное) или нитро и тому подобное.

В качестве гидроксизащитной группы могут быть указаны, например, C₁₋₆алкил

(например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и тому подобное), фенил, тритил, C₇₋₁₃аралкил (например, бензил и тому подобное), формил, C₁₋₆алкилкарбонил (например, ацетил, пропионил и тому подобное), бензоил, C₇₋₁₃аралкилкарбонил (например, бензилкарбонил и тому подобное), 2-тетрагидропиранил, 2-тетрагидрофуранил,

5 силил (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиетилсилил и тому подобное), C₂₋₆алкенил (например, 1-аллил и тому подобное) и тому подобное. Эти группы являются необязательно замещенными 1-3 атомами галогена (например, фтора, хлора, брома, иода и тому подобное), C₁₋₆алкил (например, метил, этил, пропил и тому подобное), C₁₋₆алкокси (например, метокси, этокси, пропокси и тому подобное) или нитро и тому подобное.

В качестве карбонилзащитной группы могут быть указаны, например, циклический ацеталь (например, 1,3-диоксан и тому подобное), нециклический ацеталь (например, ди-C₁₋₆алкил ацеталь и тому подобное) и так далее.

Способ удаления этих защитных групп может осуществляться с помощью способов, 15 известных, сами по себе, например, способов, описанных в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1980 и тому подобное. Например, применяются способы, использующие кислоты, основания, ультрафиолетовые лучи, гидразин, фенилгидразин, натрий N-метилдитиокарбамат, тетрабутиламмоний фторид, палладий ацетат, триалкилсилил галогенид (например, триметилсилил иодид, триметилсилил бромид и тому 20 подобное), и так далее; и способ восстановления и тому подобное.

Когда исходное соединение может образовывать соль в каждой из указанных выше реакций, соединение может использоваться в форме соли. В качестве такой соли могут использоваться, например, соли, представленные, как соль соединения, представленного формулой (I).

25 Когда соединение по настоящему изобретению содержит оптические изомеры, стереоизомеры, региоизомеры и вращательные изомеры, они также включаются в соединение по настоящему изобретению и могут быть получены как отдельное соединение с помощью способа синтеза и способа разделения, известных, сами по себе. Например, когда существуют оптические изомеры соединения по настоящему изобретению, 30 оптические изомеры, разрешаемые из соединения, также охватываются соединением по настоящему изобретению.

Оптические изомеры могут быть получены с помощью способа, который сам по себе известен. Конкретно, оптически активный изомер может быть получен с использованием оптически активного синтетического промежуточного соединения или с помощью 35 оптического разрешения конечного рацемата посредством обычного способа.

Для оптического разрешения может использоваться способ, который сам по себе известен, такой как способ фракционной перекристаллизации, способ с хиральной колонкой, диастереомерный способ и тому подобное.

1) Способ фракционной перекристаллизации

40 Способ, согласно которому рацемат и оптически-активное соединение (например, (+)-миндальной кислоте, (-)-миндальной кислоте, (+)-винной кислоте, (-)-винной кислоте, (+)-1-фенэтиламину, (-)-1-фенэтиламину, цинхонину, (-)-цинхонидин, бруцину и тому подобное) образуют соль, которая затем отделяется фракционной перекристаллизацией, с последующим воздействием на соль, если это желательно, стадии нейтрализации с 45 получением свободного оптического изомера.

2) Способ с хиральной колонкой

Способ разделения посредством нанесения рацемата или его соли на колонку для фракционирования оптических изомеров (хиральную колонку). В случае, например, жидкостной колоночной хроматографии, оптические изомеры разделяются посредством 50 нанесения смеси оптических изомеров на хиральную колонку, такую как ENANTIO-OVM (производится Tosoh Corp.), CHIRAL SERIES (производится Daicel Co.) и тому подобное, и проявления водой, различными буферами (например, фосфатным буфером) и органическими растворителями (например, этанолом, метанолом, изопропанолом,

ацетонитрилом, трифторуксусной кислотой, диэтиламином и тому подобное), поодиночке, или в виде их соответствующей смеси. В случае, например, газовой хроматографии, для разделения может использоваться хиральная колонка, такая как CP-Chirasil-DeX CB (производится GL Science Co.) и тому подобное.

5 3) Диастереомерный способ

Способ, где рацемическая смесь химически взаимодействует с оптически-активным реагентом с получением смеси диастереомеров, которая подвергается воздействию обычных средств разделения (например, фракционной перекристаллизации, хроматографии и тому подобное) с получением отдельного соединения, которое затем
10 подвергается химической обработке (например, реакции гидролиза и тому подобное) для отделения активного центра оптически активного реагента от соединения с получением оптического изомера. Например, когда соединение по настоящему изобретению имеет в молекуле гидрокси или первичную или вторичную amino, соединение и оптически-активная органическая кислота (например, МТРА [α -метокси- α -(трифторметил)фенилуксусная
15 кислота], (-)-метоксиуксусная кислота и тому подобное), или что-либо подобное, подвергаются реакции конденсации с получением, соответственно, соответствующего сложноэфирного или амидного диастереомера. С другой стороны, когда соединение по настоящему изобретению имеет группу карбоновой кислоты, соединение и оптически-активный реагент амина или спирта подвергается реакции конденсации с получением
20 амидного или сложноэфирного диастереомера. Выделенный диастереомер затем подвергают реакции кислотного или основного гидролиза, посредством которой он преобразуется в оптический изомер исходного соединения.

Наилучший способ осуществления изобретения

Настоящее изобретение подробно объясняется далее с помощью ссылок на
25 сравнительные примеры, примеры, экспериментальные примеры и примеры приготовления, которые не должны рассматриваться как ограничивающие.

В следующих далее сравнительных примерах и примерах "%" обозначает процент массовый, если конкретно не указывается иного. В дополнение к этому, комнатная температура означает температуру 1-30°C.

30 В сравнительных примерах и примерах ВЭЖХ измеряется при следующих условиях.
измерительный инструмент: система LC-10Avp, Shimadzu Seisakusho
колонка: CAPSEL PAK C18UG120 S-3 мкм, 2,0×50 мм
растворитель:

Раствор А; вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты

35 Раствор В; ацетонитрил, содержащий 0,1% трифторуксусной кислоты
цикл создания градиента: 0,00 мин (Раствор А/Раствор В=90/10), 4,00 мин (Раствор А/Раствор В=5/95), 5,50 мин (Раствор А/Раствор В=5/95), 5,51 мин (Раствор А/Раствор В=90/10), 8,00 мин (Раствор А/Раствор В=90/10)

инжектируемое количество: 2 мкл, скорость потока: 0,5 мл/мин, способ детектирования:
40 УФ, 220 нм

В сравнительных примерах и примерах масс-спектр (МС) измеряют при следующих условиях.

измерительный инструмент: Micromass Ltd., platform II, Waters Corporation ZQ, или Waters Corporation ZMD

45 способ ионизации: химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI) или электронная ионизация распылением (ESI)

устройство для препаративной ВЭЖХ: Gilson, Inc., высокопроизводительная система очистки

колонка: YMC Combiprep ODS-A S-5 мкм, 20×50 мм

50 растворитель:

Раствор А; вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты

Раствор В; ацетонитрил, содержащий 0,1% трифторуксусной кислоты

цикл создания градиента: 0,00 мин (Раствор А/Раствор В=90/10), 1,20 мин (Раствор

А/Раствор В=90/10), 4,75 мин (Раствор А/Раствор В=0/100), 7,30 мин (Раствор А/Раствор В=0/100), 7,40 мин (Раствор А/Раствор В=90/10), 7,50 мин (Раствор А/Раствор В=90/10)
 скорость потока: 25 мл/мин, способ детектирования: УФ, 220 нм

Сравнительный пример 1

- 5 Смесь этил 4-фторбензоилацетата (20,0 г) и N,N-диметилформамид диметилацетата (24,5 г) перемешивают в течение 1 час при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, и добавляют метилгидразин (9,3 г) и этанол (100 мл). Смесь перемешивают в течение 3 час при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом.
- 10 Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением желтого масла (20,1 г). Это желтое масло растворяют в тетрагидрофуране (100 мл) и осторожно добавляют литий алюминий гидрид (3,26 г) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час. Натрий сульфат декагидрат (38 г) осторожно добавляют в реакционную смесь и смесь перемешивают при комнатной
- 15 температуре в течение 30 мин и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением 15,1 г желтого масла. 14,0 г этого желтого масла растворяют в тетрагидрофуране (200 мл) и добавляют к нему активированный диоксид марганца (50 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с
- 20 получением 5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (4,25 г) в виде бесцветных кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl₃) δ: 3,81 (3H, с), 7,2-7,3 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 8,03 (1H, с), 9,60 (1H, с).

- Из фракции, элюируемой после указанного выше соединения, получают 3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (3,60 г) в виде бесцветных кристаллов.

ЯМР (CDCl₃) δ: 3,99 (3H, с), 7,1-7,2 (2H, м), 7,7-7,8 (2H, м), 7,98 (1H, с), 9,90 (1H, с).

- С использованием известного сложного β-кетозэфира (включая коммерчески доступные продукты) в качестве исходного материала, и подобным же способом, как и в сравнительном примере 1, получают соединения, описанные в сравнительных примерах 2-13 и 16.

Сравнительный пример 2

5-(4-Метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Выход: 41%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 82-83°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 3

5-(4-Хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Выход: 28%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 78-80°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 4

5-(3-Хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Выход: 25%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 91-92°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 5

5-(4-Бромфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Выход: 36%. Бесцветный твердый продукт.
 МР (CDCl₃) δ: 3,82 (3H, с), 7,25-7,35 (2H, м), 7,7-7,75 (2H, м), 8,05 (1H, с), 9,62 (1H, с).

Сравнительный пример 6

1-Метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Выход: 31%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 66-67°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 7

5-(2-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Выход: 48%. Бледно-желтое масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,80 (3H, c), 7,25-7,4 (3H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 8,06 (1H, c), 9,61 (1H, c).

Сравнительный пример 8

5-(3-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид

5 Выход: 20%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 115-116°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 9

1-Метил-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

10 Выход: 33%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 55-56°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 10

1-Метил-5-(1-нафтил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

15 Выход: 60%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 95-97°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 11

1-Метил-5-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид

20 Выход: 34%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 100-101°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 12

5-(2-Фурил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид

25 Выход: 37%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 121-122°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 13

25 1-Этил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Выход: 24%. Бледно-желтое масло.

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,42 (3H, т, J=7 Гц), 4,08 (2H, кв, J=7 Гц), 7,2-7,3 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 8,06 (1H, c), 9,58 (1H, c).

Сравнительный пример 14

30 Смесь этил 4-фторбензоилацетата (10,0 г) и N,N-диметилформамид диметилацетата (8,54 г) перемешивают в течение 1 часа при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют и добавляют бензилгидразин-оксалат (15,2 г) и этанол (100 мл). Смесь перемешивают в течение 3 час при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, добавляют воду и экстрагируют смесь 35 этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением смеси (11,83 г) этил 1-бензил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата и этил 1-бензил-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1, объем/объем).

40 ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17 (3H×0,7, т, J=7,2 Гц), 1,26 (3H×0,3, т, J=7,2 Гц), 4,10-4,28 (2H, м), 5,17 (2H×0,7, c), 5,32 (2H×0,3, c), 6,94-7,82 (9H, м), 7,90 (1H×0,3, c), 8,05 (1H×0,7, c).

Эту смесь (11,83 г) растворяют в тетрагидрофуране (200 мл), осторожно добавляют литий алюминий гидрид (1,38 г) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час.

45 1N. водный раствор гидроксида натрия осторожно добавляют в реакционную смесь до тех пор, пока твердый продукт не перестанет осаждаться. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением 10,29 г желтого масла. Это желтое масло растворяют в тетрагидрофуране (200 мл), добавляют активированный диоксид марганца (30 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют.

50 Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением смеси (7,8 г, выход 59%) 1-бензил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида и 1-бензил-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1-2:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl_3) δ : 5,24 (2H×0,7, с), 5,35 (2H×0,3, с), 6,98-7,80 (9H, м), 7,92 (1H×0,3, с), 8,11 (1H×0,7, с), 9,59 (1H×0,7, с), 9,87 (1H×0,3, с).

Сравнительный пример 15

Смесь 4-фтор-N-метилбензогидраза (5,0 г), этил ацетоацетата (4,84 г) и этанола (140 мл) перемешивают в течение 14 час при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением масла из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1-1:1, объем/объем). Это масло растворяют в этаноле (50 мл), добавляют 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен (0,5 мл) и смесь перемешивают в течение 4 час при нагревании с обратным холодильником. В реакционную смесь добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением этил 5-(4-фторфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилата (3,41 г, выход 44%) в виде бесцветных кристаллов.

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,11 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,50 (3H, с), 3,63 (3H, с), 4,11 (2H, кв, $J=7,0$ Гц), 7,10-7,24 (2H, м), 7,26-7,38 (2H, м).

Этил 5-(4-фторфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат (3,25 г) растворяют в тетрагидрофуране (200 мл), осторожно добавляют литий алюминий гидрид (0,47 г), при 0°C и смесь перемешивают при комнатной температуре, в течение 2 час. 2н. Водный раствор гидроксида натрия осторожно добавляют в реакционную смесь до тех пор, пока твердый продукт не перестанет осаждаться и после перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением 2,59 г бледно-желтого масла. Это бледно-желтое масло растворяют в тетрагидрофуране (200 мл) и добавляют активированный диоксид марганца (20 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5-(4-фторфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,63 г, выход 61%) в виде бесцветного порошка из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 130-131°C.

Сравнительный пример 16

5-Циклогексил-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Выход: 36%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 83-84°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 17-1

Смесь 4-фторанилина (11,1 г), этилформиата (25,0 г) и этанола (150 мл) перемешивают при 65°C в течение 2 час. В реакционную смесь добавляют толуолсульфонилметил изоцианид (23,4 г), и смесь перемешивают в течение 2 час. при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют и выливают в воду. Выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением этил 1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (19,8 г, 85%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 114-115°C.

Сравнительный пример 17-2

К раствору этил 1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (9,37 г) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляют по каплям диизобутилалюминий гидрид (1,5 моль/л толуоловый раствор, 60 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час., добавляют натрий сульфат декагидрат (13,0 г), и смесь перемешивают при комнатной температуре, в течение 1 час. Реакционную смесь фильтруют, и органический слой концентрируют с получением [1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил]метанола (4,10 г, 53%) в виде кристаллов. Его перекристаллизация из этилацетата-простого изопропилового эфира

дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 96-98°C.

Сравнительный пример 17-3

Смесь [1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]метанола (2,50 г), активированного диоксида марганца (10 г) и тетрагидрофурана (150 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час. Реакционную смесь фильтруют, и органический слой концентрируют с получением 1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-карбальдегида (2,20 г, 89%) в виде кристаллов. Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 131-133°C.

Сравнительный пример 18

Смесь 4'-фторпропиофенона (7,50 г), п-толуолсульфонил гидразида (9,30 г), этанола (100 мл) и уксусной кислоты (1 мл) перемешивают в течение 1 час. с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией и сушат с получением N'-[1-(4-фторфенил)пропилиден]-4-метилбензолсульфоногидразида (12,0 г, выход 73%) в виде белых кристаллов.

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,09 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,42 (3H, с), 2,58 (2H, кв, J=7,5 Гц), 6,95-7,05 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,55-7,65 (2H, м), 7,90 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,07 (1H, ушир.с).

N'-[1-(4-Фторфенил)пропилиден]-4-метилбензолсульфоногидразид (12,0 г) растворяют в тионилхлориде (30 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в 1н. водный раствор гидроксида натрия. Выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в потоке воздуха с получением 4-(4-фторфенил)-5-метил-1,2,3-тиадиазола (6,19 г, 65%) в виде желтого твердого продукта.

ЯМР (CDCl_3) δ : 2,71 (3H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,7-7,8 (2H, м).

Смесь 4-(4-фторфенил)-5-метил-1,2,3-тиадиазола (6,19 г), N-бромсукцинимид (12,4 г), 2,2'-азобис(изобутиронитрила) (100 мг) и четыреххлористого углерода (100 мл) перемешивают в течение 6 час при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. К остатку добавляют ацетат натрия (30 г) и уксусную кислоту (100 мл), и смесь перемешивают в течение 12 час с обратным холодильником. Добавляют бн. хлористоводородную кислоту (50 мл), и смесь дополнительно перемешивают в течение 1 час при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбальдегида (360 мг, выход 5,4%) в виде бледно-желтых кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl_3) δ : 7,25-7,35 (2H, м), 7,8-7,9 (2H, м), 10,11 (1H, с).

Сравнительный пример 19

Смесь этил диэтоксиацетата (17,6 г), гидразина моногидрата (5,50 г) и этанола (100 мл) перемешивают в течение 6 час при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют и остаток растворяют в этаноле (50 мл). Добавляют 4-фторфенил изотиоцианат (15,3 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляют 2н. водный раствор гидроксида натрия (200 мл) и смесь перемешивают в течение 90 мин при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь выливают в бн. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением 5-(диэтоксиметил)-4-(4-фторфенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона (29,3 г, выход: 99%) в виде желтого масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,13 (6H, т, J=7Гц), 3,45-3,5 (2H, м), 3,6-3,7 (2H, м), 5,29 (1H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 11,21 (1H, ушир.с).

К 5-(диэтоксиметил)-4-(4-фторфенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиону (25,7 г) добавляют 3,5н. водный раствор азотной кислоты (содержащий 0,3% нитрита натрия) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор карбоната натрия и экстрагируют этилацетатом.

- 5 Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением желтого масла (19,0 г). Это желтое масло растворяют в 10% водном растворе серной кислоты (100 мл), нагревают до 70-75°C и перемешивают в течение 2 час. Реакционную смесь выливают в 10% водный раствор динатрий гидрофосфата и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают
- 10 насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением 4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбальдегида (7,25 г, 43%) в виде желтых кристаллов.

ЯМР (CDCl_3) δ : 7,15-7,25 (2Н, м), 7,3-7,4 (2Н, м), 8,38 (1Н, с), 10,14 (1Н, с).

Сравнительный пример 20

- 15 Смесь метил 4-фторбензоилацетата (3,92 г), п-толуолсульфонил азид (4,00 г), триэтиламина (2,02 г) и ацетонитрила (30 мл) перемешивают при 0°C в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением желтого масла. В это желтое масло добавляют реагент
- 20 Лоусона (8,10 г) и тетрагидрофуран (50 мл), и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 час. Реакционную смесь концентрируют и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил 5-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата (1,95 г, выход 41%) в виде бесцветных кристаллов из фракции, элюируемой этилацетатом-гексаном (1:3, объем/объем).

- 25 ЯМР (CDCl_3) δ : 3,99 (3Н, с), 7,15-7,25 (2Н, м), 7,55-7,6 (2Н, м).

- В раствор метил 5-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата (1,19 г) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляют диизобутилалюминий гидрид (1,5н толуоловый раствор, 10 мл) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в водный раствор разбавленной хлористоводородной кислоты и
- 30 экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением [5-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]метанола (0,80 г, выход 76%) в виде желтого масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 5,05 (2Н, с), 7,15-7,25 (2Н, м), 7,55-7,6 (2Н, м).

- 35 [5-(4-Фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]метанол (0,75 г) растворяют в тетрагидрофуране (30 мл) и добавляют активированный диоксид марганца (3 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 час. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Добавляют этил диэтилфосфоноацетат (0,50 г) и N,N-диметилформамид (10 мл) к остатку. К этой смеси добавляют гидрид натрия (60% в масле, 80 мг) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C, в течение 1 час. Реакционную
- 40 смесь выливают в водный раствор разбавленной хлористоводородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением желтого масла. В это желтое масло добавляют 6н водный раствор хлористоводородной кислоты (10 мл) и уксусной кислоты (5 мл), и смесь перемешивают в течение 3 час при нагревании с
- 45 обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, выливают в воду и выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением (2Е)-3-[5-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]акриловой кислоты (190 мг, выход: 21%) в виде бледно-желтых кристаллов.

- 50 ЯМР (DMSO-d_6) δ : 6,98 (1Н, д, J=15,5 Гц), 7,3-7,5 (3Н, м), 7,6-7,8 (2Н, м), 12,67 (1Н, ушир.с).

Сравнительный пример 21

Смесь 5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (350 мг), гидрида натрия (60% в масле, 120 мг), этил диэтилфосфоноацетата (673 мг) и N,N-диметилформамида (10

мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в воду и выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией. После сушки в потоке воздуха твердые продукты растворяют в смешанном растворителе из тетрагидрофурана (10 мл) и этанола (10 мл). Добавляют 1н. водный раствор гидроксида

натрия (5 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Реакционную смесь выливают в 10% водный раствор лимонной кислоты и выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в потоке воздуха с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (354 мг, 84%) в виде кристаллов. Его перекристаллизация из метанола-простого изопропилового эфира дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 212-213°C.

Подобным способом, как и в сравнительных примерах 21, получают соединения, описанные в сравнительных примерах 22-31, 33-35, 37 и 40.

Сравнительный пример 22

(2E)-3-[5-(4-Метоксифенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 28%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 190-192°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 23

(2E)-3-[5-(3-Хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 68%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 185-187°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 24

(2E)-3-[5-(4-Хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 59%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 237-239°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 25

(2E)-3-(1-Метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)акриловая кислота

Выход: 70%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 215-216°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 26

(2E)-3-{1-Метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил}акриловая кислота

Выход: 73%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 195-196°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 27

(2E)-3-[5-(2-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 30%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 186-187°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 28

(2E)-3-[5-(3-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 38%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 191-192°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 29

(2E)-3-[5-(4-Бромфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 46%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 246-247°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 30

(2E)-3-[1-Метил-5-(1-нафтил)-1H-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 53%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 216-217°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 31

(2E)-3-[1-Метил-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 43%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 221-222°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 32

Смесь из смеси (3,9 г) 1-бензил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида и 1-бензил-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида, полученной в сравнительном примере 14, гидрида натрия (60% в масле, 667 мг), этил диэтилфосфоноацетата (3,43 г) и N,N-диметилформамида (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением смеси (4,0 г, 82%) этил (2E)-3-[1-бензил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]акрилата и этил (2E)-3-[1-бензил-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]акрилата.

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,20-1,30 (3H, м), 4,08-4,24 (2H, м), 5,20 (2H×0,7, с), 5,33 (2H×0,3, с), 6,08 (1H×0,3, д, J=16,2 Гц), 6,16 (1H×0,7, д, J=15,9 Гц), 6,96-7,60 (10H, м), 7,62 (1H×0,3, с), 7,88 (1H×0,7, с).

Сравнительный пример 33

(2E)-3-[1-Этил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 62%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 160-161°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 34

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 63%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 208-209°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 35

(2E)-3-(5-Циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриловая кислота

Выход: 85%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 160°C (разложение) (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 36

Смесь из смеси (4,0 г) этил (2E)-3-[1-бензил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]акрилата и этил (2E)-3-[1-бензил-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]акрилата, полученной в сравнительном примере 32, 2н. водного раствора гидроксида натрия (11 мл) и метанола (20 мл) перемешивают при 60°C в течение 14 час. В реакционную смесь выливают 1н. хлористоводородную кислоту (22 мл). Выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и простым изопропиловым эфиром и сушат в потоке воздуха с получением смеси (3,5 г, 95%) (2E)-3-[1-бензил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]акриловой кислоты и (2E)-3-[1-бензил-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]акриловой кислоты в виде порошка.

ЯМР (CDCl_3) δ : 5,25 (2H×0,7, с), 5,38 (2H×0,3, с), 6,23 (1H×0,3, д, J=15,6 Гц), 6,25 (1H×0,7, д, J=15,9 Гц), 6,90-7,60 (10H, м), 8,16 (1H×0,7, с), 8,51 (1H×0,3, с).

Сравнительный пример 37

(2E)-3-[5-(2-Фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриловая кислота

Выход: 63%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 203-204°C (перекристаллизуют из метанола-простого диизопропилового эфира).

Сравнительный пример 38

Калий бис(триметилсилил)амид (20% толуоловый раствор, 1,0 г) добавляют к смеси бис(2,2,2-трифторэтил) (метоксикарбонилметил) фосфоната (318 мг), 18-краун-6 (1,32 г) и тетрагидрофурана (20 мл) при -78°C. Затем добавляют 5-(4-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (216 мг) и смесь перемешивают при -78°C в течение 4 час. В реакционную смесь добавляют водный раствор хлорида аммония и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. К остатку добавляют метанол (5 мл) и 1н. водный раствор гидроксида натрия (5 мл), и смесь перемешивают при 60°C в течение 1 час. Реакционную смесь концентрируют к остатку добавляют 1н. хлористоводородную кислоту и экстрагируют смесь этилацетатом.

Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает (2Z)-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловую кислоту в виде кристаллов (77 мг, выход 30%). Температура плавления: 205-206°C.

5 Сравнительный пример 39

Смесь метил (2Z)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акрилата (300 мг), метанола (5 мл) и 1н. водного раствора гидроксида натрия (5 мл) перемешивают при 60°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляют 1н. хлористоводородную кислоту и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает (2Z)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловую кислоту в виде кристаллов (220 мг, выход 78%). Температура плавления: 205-206°C.

Сравнительный пример 40

15 (2E)-3-[1-(4-Фторфенил)-1H-имидазол-5-ил]акриловая кислота
Выход: 85%. Бесцветные кристаллы. Температура плавления: разложение при 250°C.
ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 6,17 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,16 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,35-7,6 (4H, м), 7,76 (1H, ушир.с), 8,02 (1H, ушир.с), 12,35 (1H, ушир.с).

Сравнительный пример 41

20 Смесь 4-(4-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбальдегида (3,83 г), этил диэтилфосфоноацетата (5,60 г), гидрида натрия (60% в масле, 0,88 г) и тетрагидрофурана (130 мл) перемешивают при 0°C в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в водный раствор разбавленной хлористоводородной кислоты и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток растворяют в бн. водном растворе хлористоводородной кислоты (100 мл) и перемешивают в течение 2 час при нагревании с обратным холодильником. Для нейтрализации реакционной смеси добавляют динатрий гидрофосфат. Выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением (2E)-3-[4-(4-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]акриловой
30 кислоты (3,60 г, выход 76%) в виде бледно-желтых кристаллов. Температура плавления: 226-229°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 42

Гидрид натрия (60% в масле, 60 мг) добавляют при 0°C к смеси 4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбальдегида (168 мг), этил диэтилфосфоноацетата (400 мг) и N,N-диметилформамида (3 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают в 1н. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой концентрируют и остаток растворяют в смеси бн. хлористоводородной кислоты (18 мл) и уксусной кислоты (2 мл). Смесь перемешивают в течение 1 час при нагревании с обратным холодильником.
40 Реакционную смесь концентрируют и выливают в воду. Для нейтрализации добавляют 1н. гидроксид натрия. Выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением (2E)-3-[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]акриловой кислоты (159 мг, 78%) в виде бесцветных кристаллов.

45 ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,99 (3H, с), 6,17 (1H, д, J=16 Гц), 7,2-7,3 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=16 Гц), 7,61 (1H, с).

Сравнительный пример 43

В соответствии со способом, представленным в сравнительном примере 42, (2E)-3-[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]акриловую кислоту синтезируют из 4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегида. Выход: 56%. Бесцветные кристаллы.

50 ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,91 (3H, с), 6,38 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,2-7,3 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,95 (1H, с).

Сравнительный пример 44

Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (0,80 г), 5% палладий на угле (0,30 г), тетрагидрофурана (10 мл) и этанола (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 6 час в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Палладий на угле собирают фильтрацией, и фильтрат концентрируют с

5 получением 3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пропионовой кислоты (0,78 г, выход 97%) в виде бесцветного твердого продукта.

ЯМР (CDCl_3) δ : 2,50 (2H, т, J=7 Гц), 2,69 (2H, т, J=7 Гц), 3,71 (3H, с), 7,1-7,25 (2H, м), 7,25-7,3 (2H, м), 7,42 (1H, с).

Сравнительный пример 45

10 Смесь 2-(4-нитрофенил)этантаноамида (1,50 г), 1-бром-2-бутанона (1,27г) и этанола (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и этилацетат добавляют к остатку. Смесь последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной

15 хроматографии на силикагеле и получают 4-этил-2-(4-нитробензил)-1,3-тиазол в виде коричневого масла (1,59 г, выход 84%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (7:1-4:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,80 (2H, кв д, J=7,6, 1,0 Гц), 4,41 (2H, с), 6,80 (1H, т, J=1,0 Гц), 7,44-7,51 (2H, м), 8,15-8,22 (2H, м).

20 Сравнительный пример 46

Смесь 2-(4-нитрофенил)этантаноамида (1,50 г), этил бромпирувата (1,64 г) и этанола (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и этилацетат добавляют к остатку. Смесь последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли,

25 сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и получают этил 2-(4-нитробензил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат в виде бледно-желтых кристаллов (1,79 г, выход 81%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура

30 плавления: 122-123°C.

Сравнительный пример 47

Смесь 2-(4-нитрофенил)этантаноамида (0,50 г), 1-бром-2-пропанона (0,43 г) и этанола (20 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1 час. Реакционную смесь концентрируют и к остатку добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия.

35 Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и получают 4-метил-2-(4-нитробензил)-1,3-тиазол в виде бледно-желтых кристаллов (0,37 г, выход 63%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана

40 дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 81-82°C.

Сравнительный пример 48

Смесь 2-(4-нитрофенил)этантаноамида (0,80 г), хлорацетальдегида (40% водный раствор, 2,88 г) и этанола (20 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 15 час. В

45 реакционную смесь добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и получают 2-(4-нитробензил)-1,3-тиазол в виде оранжевого масла (0,35 г, выход 39%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (9:1-2:1, объем/объем).

50 ЯМР (CDCl_3) δ : 4,45 (2H, с), 7,26 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,45-7,52 (2H, м), 7,74 (1H, д, J=3,8 Гц), 8,16-8,23 (2H, м).

Сравнительный пример 49

Смесь 2-(4-нитрофенил)ацетогидразида (2,50 г), триэтил ортоформата (5,69 г),

метансульфоновой кислоты (0,25 г) и тетрагидрофурана (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1 час. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом. Смесь последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют.

- 5 Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и получают 2-(4-нитробензил)-1,3,4-оксадиазол в виде бледно-желтых кристаллов (1,92 г, выход 73%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 104-105°C.

10 Сравнительный пример 50

Смесь 2-(4-нитрофенил)ацетогидразида (7,0 г), триметил ортобутирата (16,01 г), метансульфоновой кислоты (0,69 г) и тетрагидрофурана (200 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным
15 раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и получают 2-(4-нитробензил)-5-пропил-1,3,4-оксадиазол в виде бесцветного масла (7,73 г, выход 87%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:2-1:2, объем/объем).

- 20 ЯМР (CDCl_3) δ : 1,00 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 1,69-1,89 (2H, м), 2,79 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 4,28 (2H, с), 7,47-7,53 (2H, м), 8,18-8,25 (2H, м).

Сравнительный пример 51

Смесь 4-нитробензальдегида (15,1 г), 1,3-тиазолидин-2,4-диона (11,70 г), пиперидина (1,70 г) и этанола (300 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 24 час.

- 25 Реакционную смесь концентрируют. Полученный остаток промывают этанолом с получением 5-(4-нитробензилиден)-1,3-тиазолидин-2,4-диона в виде желтых кристаллов (14,8 г, выход 59%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 272-273°C.

Сравнительный пример 52

- 30 К смеси 5-(4-нитробензилиден)-1,3-тиазолидин-2,4-диона (4,0 г) и N,N-диметилформамида (100 мл) при комнатной температуре добавляют гидрид натрия (60% в масле, 0,7 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляют в реакционную смесь иодометан (6,81 г). Смесь дополнительно перемешивают при комнатной температуре в течение 15 час. В реакционную смесь
35 добавляют воду и выпавшие кристаллы собирают фильтрацией с получением 3-метил-5-(4-нитробензилиден)-1,3-тиазолидин-2,4-диона в виде желтых кристаллов (4,02 г, выход 95%). Его перекристаллизация из тетрагидрофурана-гексана дает желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 233-234°C.

Сравнительный пример 53

- 40 К смеси 5-(4-нитробензилиден)-1,3-тиазолидин-2,4-диона (3,50 г) и N,N-диметилформамида (100 мл) добавляют гидрид натрия (60% в масле, 0,62 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и в реакционную смесь добавляют иодозтан (6,55 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 час. В реакционную смесь добавляют воду и
45 выпавшие кристаллы собирают фильтрацией с получением 3-этил-5-(4-нитробензилиден)-1,3-тиазолидин-2,4-диона в виде желтых кристаллов (3,81 г, выход 98%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 217-218°C.

Сравнительный пример 54

- 50 Смесь 3-метил-5-(4-нитробензилиден)-1,3-тиазолидин-2,4-диона (1,0 г), 5% палладия на угле (1,0 г) и тетрагидрофурана (150 мл) подвергают каталитическому восстановлению при давлении водорода 5,0 кгс·см⁻². Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют с получением 5-(4-аминобензил)-3-метил-1,3-тиазолидин-2,4-диона в виде

бесцветных кристаллов (0,71 г, выход 79%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 91-92°C.

Сравнительный пример 55

Смесь 3-этил-5-(4-нитробензилиден)-1,3-тиазолидин-2,4-диона (3,60 г), 5% палладия на угле (5,0 г) и тетрагидрофурана (300 мл) подвергают каталитическому восстановлению при давлении водорода 5,0 кгс·см⁻². Катализатор собирают фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и получают 5-(4-аминобензил)-3-этил-1,3-тиазолидин-2,4-дион в виде желтых кристаллов (3,05 г, выход 94%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 103-104°C.

Сравнительный пример 56

Смесь 2-(4-нитрофенил)ацетогидразида (0,50 г), этил хлоркарбоната (0,34 г) и N,N-диметилацетамида (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. В реакционную смесь добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением бесцветных кристаллов. Смесь полученных кристаллов, дифосфор пентаоксида (1,50 г), гексаметилдисилоксана (2,96 г) и 1,2-дихлорбензола (10 мл) перемешивают при 160°C в течение 2 час. В реакционную смесь добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением 5-(4-нитробензил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она в виде бледно-желтых кристаллов (0,29 г, выход 50%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 170-171°C.

Сравнительный пример 57

К смеси 3-(4-нитрофенил)пропионовой кислоты (3,00 г), 4-метилморфолина (2,02 г) и тетрагидрофурана (100 мл) добавляют по каплям изобутил хлоркарбонат (2,95 г) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час и нерастворимые материалы собирают фильтрацией. Фильтрат добавляют к смеси гидразина гидрата (3,85 г) и тетрагидрофурана (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час и в реакционную смесь добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Смесь полученного остатка, триэтил ортопропионата (8,14 г), метансульфоновой кислоты (0,30 г) и тетрагидрофурана (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1 час. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-этил-5-[2-(4-нитрофенил)этил]-1,3,4-оксадиазола в виде бесцветных кристаллов (2,28 г, выход 60%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:2, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 65-66°C.

Сравнительный пример 58

К смеси 3-(4-нитрофенил)пропионовой кислоты (3,00 г), 4-метилморфолина (2,02 г) и тетрагидрофурана (100 мл) при 0°C добавляют по каплям изобутил хлоркарбонат (2,95 г). Реакционную смесь перемешивают при 0°C, в течение 1 час и нерастворимые материалы собирают фильтрацией. Фильтрат добавляют к смеси гидразина гидрата (3,85 г) и тетрагидрофурана (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C, в течение 1 час и в реакционную смесь добавляют насыщенный водный раствор хлорида

аммония. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Смесь полученного остатка, триэтил ортоформиата (6,84 г), метансульфоновой кислоты (0,30 г) и тетрагидрофурана (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1 час.

- 5 Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-[2-(4-
10 нитрофенил)этил]-1,3,4-оксадиазола в виде бесцветных кристаллов (2,70 г, выход 80%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:2, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 93-94°C.

Сравнительный пример 59

- 15 Смесь 4-хлорметил-1,3-оксазола гидрохлорида (5,16 г), карбоната калия (4,19 г), воды (60 мл) и этилацетата (60 мл) перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Смесь полученного остатка, трифенилфосфина (7,95 г) и ацетонитрила (200 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 15 час. Реакционную смесь охлаждают и выпавшие кристаллы промывают
20 простым диэтиловым эфиром с получением [(1,3-оксазол-4-ил)метил]трифенилфосфоний хлорида в виде бесцветных кристаллов (8,11 г, выход 68%). Температура плавления: 268-270°C.

Сравнительный пример 60

- 25 Смесь 4-хлорметил-2-этил-1,3-оксазола (4,87 г), трифенилфосфина (7,89 г) и ацетонитрила (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 15 час. Реакционную смесь концентрируют и полученные кристаллы промывают простым диэтиловым эфиром с получением [(2-этил-1,3-оксазол-4-ил)метил]трифенилфосфоний хлорида в виде бесцветных кристаллов (10,02 г, выход 79%). Его перекристаллизация из ацетонитрила-простого диэтилового эфира дает бесцветные призматические кристаллы.
30 Температура плавления: 222-223°C.

Сравнительный пример 61

- Смесь 4-нитробензальдегида (0,42 г), карбоната калия (0,58 г), [(1,3-оксазол-4-ил)метил]трифенилфосфоний хлорида (1,65 г) и N,N-диметилформамида (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 час. В реакционную смесь
35 выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением желтых кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-тетрагидрофураном (1:1, объем/объем). Полученные кристаллы, 5% палладий на угле (1,00 г) и тетрагидрофуран
40 (50 мл) подвергают каталитическому восстановлению в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют. Полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-[2-(1,3-тиазол-4-ил)этил]анилина в виде бесцветных кристаллов (0,27 г, выход 47%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1-1:1, объем/объем). Его
45 перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 69-70°C.

Сравнительный пример 62

- Смесь 4-нитробензальдегида (1,0 г), карбоната калия (1,37 г), [(2-этил-1,3-оксазол-4-ил)метил]трифенилфосфоний хлорида (4,20 г) и N,N-диметилформамида (50 мл)
50 перемешивают при комнатной температуре в течение 40 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением

желтого масла из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1-2:1, объем/объем). Полученное масло, 5% палладий на угле (2,00 г) и тетрагидрофуран (200 мл) подвергают каталитическому восстановлению в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют. Полученный остаток

5 подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-[2-(2-этил-1,3-тиазол-4-ил)этил]анилина в виде коричневого масла (1,11 г, выход 73%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 2,84-3,08 (6H, м), 3,56 (2H, ушир.с), 6,59-6,66 (3H, м), 6,95-7,00 (2H, м).

10 Сравнительный пример 63

Смесь 5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,0 г), малоновой кислоты (0,67 г), пиперидина (0,54 г) и простого бис(2-метоксиэтилового) эфира (10 мл) перемешивают при 110°C в течение 6 час. В подкисленную реакционную смесь добавляют воду и 1н. хлористоводородную кислоту и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой

15 промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты в виде бесцветных кристаллов (0,12 г, выход 10%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:9, объем/объем). Его перекристаллизация из ацетона-простого

20 диизопропилового эфира дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 276-277°C.

Сравнительный пример 64

К смеси 3-(4-нитрофенил)пропионовой кислоты (13,45 г), N,N-диметилформамида (0,1 мл) и тетрагидрофурана (300 мл) при комнатной температуре добавляют по каплям оксалил хлорид (10,5 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и концентрируют. Полученный остаток растворяют в тетрагидрофуране (50 мл) и при комнатной температуре добавляют по каплям к смеси 25% водного раствора аммония (100 мл) и тетрагидрофурана (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при

25 комнатной температуре в течение 2 час и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением 3-(4-нитрофенил)пропанамида в виде бесцветных кристаллов (11,80 г, выход 88%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 177-178°C.

Сравнительный пример 65

Смесь 3-(4-нитрофенил)пропанамида (0,50 г), 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфида (0,81 г) и пиридина (5 мл) перемешивают при 50°C в течение 15 час. Реакционную смесь концентрируют и добавляют к полученному остатку 1н. хлористоводородную кислоту и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой

40 промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3-(4-нитрофенил)пропантиоамида в виде бесцветных кристаллов (0,40 г, выход 73%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 157-158°C.

45 Сравнительный пример 66

Смесь 3-(4-нитрофенил)пропантиоамида (1,0 г), хлорацетальдегида (40% водный раствор, 2,83 г) и трет-бутанола (20 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют, и добавляют к остатку насыщенный водный

50 раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-[2-(4-нитрофенил)этил]-1,3-тиазола в виде бледно-желтых кристаллов (0,31 г, выход 28%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1, объем/объем). Его

перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 92-93°C.

Сравнительный пример 67

Смесь 3-(4-нитрофенил)пропантиоамида (1,25 г), 1-бром-2-бутанона (0,98 г) и трет-бутанола (30 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и добавляют к остатку насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-этил-2-[2-(4-нитрофенил)этил]-1,3-тиазола в виде желтого масла (1,48 г, выход 95%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1-2:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 2,78 (2H, кв д, $J=7,6$, 1,0 Гц), 3,17-3,37 (4H, м), 6,73 (1H, т, $J=1,0$ Гц), 7,32-7,39 (2H, м), 8,10-8,18 (2H, м).

Сравнительный пример 68

Смесь 4-нитрофенола (3,92 г), 4-хлорметил-1,3-тиазола гидрохлорида (4,0 г), карбоната калия (8,13 г) и N,N-диметилформамида (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 40 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом-тетрагидрофураном. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением 4-[(4-нитрофенокси)метил]-1,3-тиазола в виде бесцветных кристаллов (3,38 г, выход 61%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 175-176°C.

Сравнительный пример 69

Смесь 4-нитрофенола (5,48 г), 4-хлорметил-2-этил-1,3-тиазола (7,40 г), карбоната калия (5,45 г) и N,N-диметилформамида (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 1н. водным раствором гидроксида натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-этил-4-[(4-нитрофенокси)метил]-1,3-тиазола в виде бесцветных кристаллов (3,60 г, выход 35%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 79-80°C.

Сравнительный пример 70

К смеси 2-(4-нитрофенокси)уксусной кислоты (5,0 г), 4-метилморфолина (3,34 г) и тетрагидрофурана (100 мл) при 0°C добавляют по каплям изобутил хлоркарбонат (4,86 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и нерастворимые материалы собирают фильтрацией. Фильтрат добавляют по каплям к смеси гидразина моногидрата (6,36 г) и тетрагидрофурана (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 час. В реакционную смесь добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония, и выпавшие кристаллы собирают фильтрацией с получением 2-(4-нитрофенокси)ацетогидразида в виде бесцветных кристаллов (1,30 г, выход 24%). Его перекристаллизация из тетрагидрофурана-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 191-192°C.

Сравнительный пример 71

Смесь 2-(4-нитрофенокси)ацетогидразида (1,10 г), метансульфоновой кислоты (0,10 г), триэтил ортоформиата (2,31 г) и тетрагидрофурана (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1 час. В реакционную смесь добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-[(4-нитрофенокси)метил]-1,3,4-оксадиазола в виде бесцветных кристаллов (0,79 г, выход 69%) из фракции, элюируемой гексаном-

этилацетатом (1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 125-126°C.

Сравнительный пример 72

Смесь 2-(4-нитрофенил)ацетамида (15,0 г), 1-бром-2-пропанона (19,03 г), и N,N-диметилформамида (2 мл) перемешивают при 120°C в течение 3 час. Воду, карбонат калия и этилацетат добавляют для подщелачивания реакционной смеси и экстрагируют смесь этилацетатом. Нерастворимые материалы собирают фильтрацией и отделяют органический слой. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-метил-2-(4-нитробензил)-1,3-оксазола в виде оранжевых кристаллов (1,50 г, выход 8,2%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 67-68°C.

Сравнительный пример 73

К смеси 2-(4-нитрофенокси)ацетогидразида (1,57 г) и N,N-диметилацетамида (50 мл) при комнатной температуре добавляют по каплям ацетил хлорид (0,70 г). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 час. В реакционную смесь добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Смесь полученного остатка, дифосфор пентаоксида (1,76 г), гексаметилдисилоксана (4,03 г) и 1,2-дихлорбензола (10 мл) перемешивают при 140°C в течение 3 час. В реакционную смесь добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-метил-5-[(4-нитрофенокси)метил]-1,3,4-оксадиазола в виде бесцветных кристаллов (0,41 г, выход 56%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:2-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 105-106°C.

Сравнительный пример 74

Смесь 2-(4-нитрофенил)ацетамида (14,6 г), 1-бром-2-бутанона (20,46 г) и N,N-диметилформамида (2 мл) перемешивают при 140°C в течение 2 час. Для подщелачивания реакционной смеси добавляют воду, карбонат калия и этилацетат и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-этил-2-(4-нитробензил)-1,3-оксазола в виде коричневых кристаллов (2,65 г, выход 14%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает коричневые призматические кристаллы. Температура плавления: 58-59°C.

Сравнительный пример 75

К смеси этил (4-[(бензилокси)карбонил]амино)фенил)ацетата (0,30 г) и тетрагидрофурана (10 мл) при 0°C добавляют по каплям 1 М метил магний бромид (1 М раствор в тетрагидрофуране, 10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. В реакционную смесь добавляют 1н. хлористоводородную кислоту и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением бензил 4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенилкарбамата в виде бесцветных кристаллов (0,17 г, выход 59%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1-2:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 117-118°C.

Сравнительный пример 76

К смеси этил (4-[(бензилокси)карбонил]амино)фенил)ацетата (15,3 г) и

тетрагидрофурана (100 мл) при 0°C добавляют по каплям 1 М этил магний бромид (1 М раствор в тетрагидрофуране, 500 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 час. В реакционную смесь добавляют 1н. хлористоводородную кислоту и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением бензил 4-(2-этил-2-гидроксипропил)фенилкарбамата в виде бесцветных кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы (6,86 г, выход 43%). Температура плавления: 99-100°C.

Сравнительный пример 77

Смесь бензил 4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенилкарбамата (8,60 г), 10% палладия на угле (9,0 г) и тетрагидрофурана (300 мл) подвергают каталитическому восстановлению в атмосфере водорода, при атмосферном давлении. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-(4-аминофенил)-2-метилпропан-2-ола в виде бесцветных кристаллов (3,54 г, выход 75%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 107-108°C.

Сравнительный пример 78

Смесь бензил 4-(2-этил-2-гидроксипропил)фенилкарбамата (6,30 г), 10% палладия на угле (5,0 г) и тетрагидрофурана (150 мл) подвергают каталитическому восстановлению в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Катализатор удаляют фильтрацией, и фильтрат концентрируют с получением 3-(4-аминобензил)-3-пентанола в виде бесцветных кристаллов (3,51 г, выход 95%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 85-86°C.

Сравнительный пример 79

К смеси гидроксилamina гидрохлорида (21,5 г) и диметилсульфоксида (50 мл) при комнатной температуре добавляют по каплям 28% раствор метоксида натрия в метаноле (59,6 г). В реакционную смесь дополнительно добавляют по каплям раствор (50 мл) (4-нитрофенил)ацетонитрила (10,0 г) в диметилсульфоксиде. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 час. В реакционную смесь добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением N'-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этанимидамида в виде коричневых кристаллов (7,10 г, выход 59%). Его перекристаллизация из этилацетата-простого диизопропилового эфира дает коричневые призматические кристаллы. Температура плавления: 170-171°C.

Сравнительный пример 80

К смеси N'-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этанимидамида (2,38 г) и N,N-диметилацетамида (30 мл) при комнатной температуре добавляют ацетил хлорид (0,96 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Смесь полученного остатка и ксилола (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 24 час. Реакционную смесь концентрируют и к полученному остатку добавляют этилацетат. Смесь промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5-метил-3-(4-нитробензил)-1,2,4-оксадиазола в виде оранжевых кристаллов (1,00 г, выход 37%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1-3:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает оранжевые призматические кристаллы. Температура плавления: 66-67°C.

Сравнительный пример 81

Смесь 5-метил-3-(4-нитробензил)-1,2,4-оксадиазола (3,89 г), катализатора Линдлара

(2,0 г) и тетрагидрофурана (200 мл) подвергают каталитическому восстановлению в атмосфере водорода, при атмосферном давлении. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]анилина в виде коричневого масла (0,33 г, выход 10%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1-2:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, c), 3,62 (2H, ушир.с), 3,92 (2H, c), 6,62-6,66 (2H, м), 7,08-7,12 (2H, м).

Сравнительный пример 82

Смесь 1-бром-3-(4-нитрофенил)-2-пропанона (0,50 г), пропантиоамида (0,17 г) и этанола (10 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 час. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия выливают в реакционную смесь и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-этил-4-(4-нитробензил)-1,3-тиазола в виде бесцветного масла (0,45 г, выход 96%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (9:1-4:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, т, $J=7,5$ Гц), 3,02 (2H, кв, $J=7,5$ Гц), 4,19 (2H, c), 6,74 (1H, c), 7,40-7,44 (2H, м), 8,15-8,18 (2H, м).

Сравнительный пример 83

К смеси N'-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этанимидамида (6,17 г) и N,N-диметилацетамида (50 мл) добавляют пропионил хлорид (3,22 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Смесь полученного остатка и ксилола (200 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 15 час при азеотропном дегидратировании. Реакционную смесь концентрируют и полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5-этил-3-(4-нитробензил)-1,2,4-оксадиазола в виде коричневых кристаллов (4,40 г, выход 60%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1-2:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 69-70°C.

Сравнительный пример 84

Смесь 5-этил-3-(4-нитробензил)-1,2,4-оксадиазола (4,30 г), железа (восстановленного, 5,14 г), хлорида кальция (0,20 г) и 80% этанола (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 час. Нерастворимые материалы собирают фильтрацией и фильтрат концентрируют. К остатку добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-[(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]анилина в виде оранжевого масла (2,73 г, выход 73%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1-1:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 2,86 (2H, кв, $J=7,6$ Гц), 3,62 (2H, ушир.с), 3,93 (2H, c), 6,61-6,66 (2H, м), 7,08-7,12 (2H, м).

Сравнительный пример 85

Смесь 1-бром-3-(4-нитрофенил)-2-пропанона (0,80 г), тиоацетамида (0,23 г) и этанола (20 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и к остатку добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-метил-4-(4-нитробензил)-1,3-тиазола в виде бледно-желтых кристаллов (0,58 г, выход 79%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1-2:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-

гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 118-119°C.

Сравнительный пример 86

5 К смеси 5-(4-нитробензил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (1,0 г), иодометана (0,97 г) и N,N-диметилформамида (30 мл) добавляют гидрид натрия (60% в масле, 0,20 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3-метил-5-(4-нитробензил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она в виде бесцветных кристаллов (0,75 г, выход 71%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1-2:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 115-116°C.

Сравнительный пример 87

15 К смеси 5-(4-нитробензил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (1,50 г), иодозтана (1,59 г) и N,N-диметилформамида (50 мл) при комнатной температуре добавляют гидрид натрия (60% в масле, 0,30 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3-этил-5-(4-нитробензил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она в виде бесцветных кристаллов (0,99 г, выход 59%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1-2:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 108-109°C.

Сравнительный пример 88

25 К смеси 5-(4-нитробензил)-1H-тетразола (5,0 г) и N,N-диметилформамида (200 мл) добавляют гидрид натрия (60% в масле, 1,17 г) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час и добавляют иодозтан (5,69 г) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 час и в реакционную смесь выливают воду. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-этил-5-(4-нитробензил)-2H-тетразола в виде коричневого масла (2,70 г, выход 48%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1-1:2, объем/объем).

35 ЯМР (CDCl₃) δ: 1,63 (3H, т, J=7,5 Гц), 4,35 (2H, с), 4,63 (2H, кв, J=7,5 Гц), 7,48-7,52 (2H, м), 8,16-8,20 (2H, м).

В дополнение к этому, 1-этил-5-(4-нитробензил)-1H-тетразол получают в виде коричневых кристаллов (0,65 г, выход 11%) из элюируемой после этого фракции, последовательно. Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает коричневые призматические кристаллы. Температура плавления: 104-105°C.

40 ЯМР (CDCl₃) δ: 1,44 (3H, т, J=7,4 Гц), 4,25 (2H, кв, J=7,4 Гц), 4,40 (2H, с), 7,40-7,44 (2H, м), 8,20-8,24 (2H, м).

Сравнительный пример 89

45 Смесь 2-(4-нитрофенил)этантаноамида (1,11 г), 2-хлор-3-бутанона (0,75 г) и трет-бутанола (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрируют и к остатку добавляют воду и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4,5-диметил-2-(4-нитробензил)-1,3-тиазола в виде бледно-желтых кристаллов (0,67 г, выход 47%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы.

кристаллы. Температура плавления: 93-94°C.

Сравнительный пример 90

Смесь 2-(4-нитрофенил)этантоамида (7,0 г), 2-хлор-циклогексанона (7,28 г) и трет-бутанола (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрируют и к остатку добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-(4-нитробензил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазола в виде бледно-коричневых кристаллов (6,58 г, выход 66%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (3:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 118-119°C.

Сравнительный пример 91

2-(4-Нитробензил)-5-пропил-1,3,4-оксадиазол (7,70 г), 5% палладий на угле (7,0 г) и тетрагидрофуран (200 мл) подвергают каталитическому восстановлению в атмосфере водорода, при атмосферном давлении. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-[(5-пропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]анилина в виде бледно-желтых кристаллов (3,74 г, выход 55%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:1-1:2, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 60-61°C.

Подобным же способом, как и в примере 91, получают соединения, описанные в примерах 92-112.

Сравнительный пример 92

5-(4-Аминобензил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он получают в виде бесцветных кристаллов (выход 75%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 267-268°C.

Сравнительный пример 93

4-[2-(5-Этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]анилин получают в виде бесцветного масла (выход 97%).

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 2,83 (2H, кв, $J=7,6$ Гц), 2,92-3,11 (4H, м), 3,61 (2H, ушир.с), 6,58-6,66 (2H, м), 6,95-7,02 (2H, м).

Сравнительный пример 94

4-[2-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)этил]анилин получают в виде бесцветных кристаллов (выход 77%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 73-74°C.

Сравнительный пример 95

4-[2-(4-Этил-1,3-тиазол-2-ил)этил]анилин получают в виде коричневого масла (выход 96%).

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 2,73-2,85 (2H, м), 2,93-3,07 (2H, м), 3,18-3,27 (2H, м), 3,58 (2H, ушир.с), 6,59-6,71 (3H, м), 6,90-7,11 (2H, м).

Сравнительный пример 96

4-(1,3-Тиазол-4-илметокси)анилин получают в виде бледно-желтых кристаллов (выход 78%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 114-115°C.

Сравнительный пример 97

4-[(2-Этил-1,3-тиазол-4-ил)метокси]анилин получают в виде коричневого масла (выход 83%).

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 3,04 (2H, кв, $J=7,2$ Гц), 3,44 (2H, ушир.с), 5,08 (2H, д, $J=0,9$ Гц), 6,60-6,65 (2H, м), 6,79-6,84 (2H, м), 7,14 (1H, д, $J=0,9$ Гц).

Сравнительный пример 98

4-(1,3,4-Оксадиазол-2-илметокси)анилин получают в виде бесцветных кристаллов

(выход 83%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 56-57°C.

Сравнительный пример 99

5 4-[(4-Метил-1,3-оксазол-2-ил)метил]анилин получают в виде бесцветных кристаллов (выход 80%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 84-85°C.

Сравнительный пример 100

10 4-[(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси]анилин получают в виде бесцветного масла (выход 87%).
ЯМР (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, c), 3,49 (2H, ушир.с), 5,13 (2H, c), 6,60-6,65 (2H, м), 6,80-6,86 (2H, м).

Сравнительный пример 101

15 4-[(4-Этил-1,3-оксазол-2-ил)метил]анилин получают в виде бесцветного масла (выход 94%).
ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,52 (2H, кв, J=7,5 Гц), 3,63 (2H, ушир.с), 3,96 (2H, c), 6,61-6,66 (2H, м), 7,06-7,09 (2H, м), 7,23 (1H, c).

Сравнительный пример 102

20 4-[(2-Этил-1,3-тиазол-4-ил)метил]анилин получают в виде бесцветные масла (выход 92%).
ЯМР (CDCl₃) δ: 1,37 (3H, т, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, кв, J=7,5 Гц), 3,59 (2H, ушир.с), 3,98 (2H, c), 6,56 (1H, c), 6,62-6,67 (2H, м), 7,04-7,08 (2H, м).

Сравнительный пример 103

25 {4-[(2-Метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]анилин получают в виде бесцветного масла (выход 95%).
ЯМР (CDCl₃) δ: 2,68 (3H, c), 3,59 (2H, ушир.с), 3,97 (2H, c), 6,56 (1H, c), 6,63-6,67 (2H, м), 7,04-7,07 (2H, м).

Сравнительный пример 104

30 5-(4-Аминобензил)-3-этил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он получают в виде бесцветных кристаллов (выход 71%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 88-89°C.

Сравнительный пример 105

35 4-[(1-Метил-1H-тетразол-5-ил)метил]анилин получают в виде бледно-желтых кристаллов (выход 81%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 104-105°C.

Сравнительный пример 106

40 4-[(2-Метил-2H-тетразол-5-ил)метил]анилин получают в виде бесцветного масла (выход 94%).
ЯМР (CDCl₃) δ: 3,61 (2H, ушир.с), 4,11 (2H, c), 4,28 (3H, c), 6,62-6,65 (2H, м), 7,08-7,13 (2H, м).

Сравнительный пример 107

4-[(1-Этил-1H-тетразол-5-ил)метил]анилин получают в виде бледно-желтых кристаллов (выход 78%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтое призматические кристаллы. Температура плавления: 94-95°C.

Сравнительный пример 108

45 4-[(2-Этил-2H-тетразол-5-ил)метил]анилин получают в виде бесцветного масла (выход 98%).
ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60 (3H, т, J=7,4 Гц), 3,61 (2H, ушир.с), 4,12 (2H, c), 4,59 (2H, кв, J=7,4 Гц), 6,60-6,65 (2H, м), 7,09-7,13 (2H, м).

Сравнительный пример 109

50 6-Амино-1,3-бензоксазол-2(3H)-он получают в виде бесцветных кристаллов (выход 96%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 205-207°C (разложение).

Сравнительный пример 110

4-(1,3-Бензоксазол-2-илметил)анилин получают в виде бесцветных кристаллов (выход 78%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 105-106°C.

5 Сравнительный пример 111

4-[(4,5-Диметил-1,3-тиазол-2-ил)метил]анилин получают в виде бесцветных кристаллов (выход 82%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 91-92°C.

Сравнительный пример 112

10 4-(4,5,6,7-Тетрагидро-1,3-бензотриазол-2-илметил)анилин получают в виде бледно-желтых кристаллов (выход 95%).

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-1,85 (4H, м), 2,64-2,76 (4H, м), 3,62 (2H, ушир.с), 4,12 (2H, с), 6,62-6,66 (2H, м), 7,08-7,20 (2H, м).

Сравнительный пример 113

15 Смесь 4'-фторацетофенона (4,00 г), N,N-диметилформамида диметилацетата (4,48 г) и N,N-диметилформамида (4 мл) перемешивают при 110°C в течение 1 час. Смесь дополнительно перемешивают в течение 6 час с удалением метанола при атмосферном давлении. После охлаждения до 25°C добавляют этилацетат (48 мл) для растворения. Раствор, приготовленный отдельно, путем растворения моногидрата п-толуолсульфоновой
20 кислоты (6,06 г) в воде (7 мл) и добавления по каплям этилгидразина (1,91 г) добавляют при 25-30°C в течение примерно 5 мин к этилацетатному раствору, рассмотренному ранее. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5,5 час и распределяют путем добавления 5% водного раствора бикарбоната натрия. Водный
25 слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и последовательно промывают водой и 10% насыщенным раствором соли. Растворитель выпаривают с количественным получением 1-этил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразола в виде масла.

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,38-1,43 (3H, м), 4,09-4,17 (2H, м), 6,24 (1H, с), 7,14-7,17 (2H, м), 7,34-7,39 (2H, м), 7,53 (1H, с).

30 К раствору полученного масла в N,N-диметилформамиде (16 мл) при 70-80°C добавляют по каплям фосфор оксихлорид (7,55 г) в течение примерно 2 час. Смесь перемешивают при 80-85°C в течение 1 час и при 90-95°C в течение 3 час. При 40°C или ниже добавляют по каплям воду (16 мл) и при 30°C или ниже добавляют по каплям 4N. водный раствор гидроксида калия, для установления pH 7-8. Смесь экстрагируют этилацетатом и
35 органический слой промывают водой. Растворитель выпаривают и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и элюируют этилацетатом-гексаном (1:5, объем/объем) с получением 1-этил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (3,66 г, выход 58%) в виде масла.

40 ЯМР (CDCl₃) δ: 1,39-1,45 (3H, м), 4,05-4,16 (2H, м), 7,26-7,29 (2H, м), 7,40-7,46 (2H, м), 8,05 (1H, с), 9,58 (1H, с).

Сравнительный пример 114

45 Смесь 4'-фторацетофенона (3,95 г), N,N-диметилформамида диметилацетата (4,43 г) и N,N-диметилформамида (4 мл) перемешивают при 110°C в течение 1 час. Смесь дополнительно перемешивают в течение 6 час с удалением метанола при атмосферном давлении. После охлаждения до 25°C добавляют этилацетат (48 мл) для растворения. Раствор, приготовленный отдельно, путем растворения бензилгидразина моногидрохлорида (4,99 г) в воде (5 мл), добавляют при 25-30°C в течение примерно 5 мин к этилацетатному раствору, рассмотренному ранее. Смесь перемешивают при комнатной
50 температуре в течение 17 час и распределяют путем добавления 5% водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и последовательно промывают водой и 10% насыщенным раствором соли. Растворитель выпаривают с количественным получением 1-бензил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразола в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 5,32 (2H, c), 6,32 (1H, д, J=1,84 Гц), 7,02-7,10 (4H, м), 7,24-7,31 (5H, м), 7,60 (1H, д, J=1,82 Гц).

К раствору полученного масла в N,N-диметилформамиде (16 мл) при 70-80°C добавляют по каплям фосфор оксихлорид (7,45 г) в течение примерно 2 час. Смесь перемешивают при 80-85°C в течение 1 час и при 90-95°C в течение 4 час. При 40°C или ниже добавляют по каплям воду (16 мл) и при 30°C или ниже добавляют по каплям 4н. водный раствор гидроксида калия, для установления pH 7-8. Смесь экстрагируют этилацетатом и органический слой промывают водой. Растворитель выпаривают и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и элюируют этилацетатом-гексаном (1:5, 10 объем/объем) с получением 1-бензил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (5,18 г, выход 65%) в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 5,24 (2H, c), 7,02-7,05 (2H, м), 7,15-7,21 (2H, м), 7,27-7,33 (5H, м), 8,10 (1H, c), 9,60 (1H, c).

Сравнительный пример 115

Смесь п-метилацетофенона (5,00 г), N,N-диметилформамида диметилацеталя (6,66 г) и N,N-диметилформамида (5 мл) перемешивают при 110°C в течение 1 час. Смесь дополнительно перемешивают в течение 10 час с удалением метанола при атмосферном давлении. После охлаждения до 25°C этилацетат (60 мл) добавляют для растворения. Раствор, приготовленный отдельно, путем растворения в воде моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (7,80 г) (7 мл) и добавления по каплям метилгидразина (1,89 г), добавляют при 25-30°C в течение примерно 5 мин к этилацетатному раствору, рассмотренному ранее. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 час и распределяют путем добавления 5% водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и последовательно промывают водой и 10% насыщенным раствором соли. Растворитель выпаривают, с количественным получением 1-метил-5-(4-метилфенил)-1H-пиразола в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 2,37 (3H, c), 3,86 (3H, c), 6,26 (1H, д, J=1,88 Гц), 7,23-7,33 (4H, м), 7,49 (1H, д, J=1,86 Гц).

К раствору полученного масла в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 70-80°C добавляют по каплям фосфор оксихлорид (9,71 г) в течение примерно 2 час. Смесь перемешивают при 80-85°C в течение 1 час и при 90-95°C в течение 3,5 час. При 40°C или ниже добавляют по каплям воду (16 мл) и при 30°C или ниже добавляют по каплям 4н. водный раствор гидроксида калия, для установления pH 7-8. Смесь экстрагируют этилацетатом и органический слой промывают водой. Растворитель выпаривают и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и элюируют этилацетатом-гексаном (1:7-1:5, 35 объем/объем) с получением 1-метил-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (4,52 г, выход 61%) в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, c), 3,82 (3H, c), 7,31-7,38 (4H, м), 8,03 (1H, c), 9,61 (1H, c).

Сравнительный пример 116

Смесь п-меток시아цетофенона (5,00 г), N,N-диметилформамида диметилацеталя (5,95 г) и N,N-диметилформамида (5 мл) перемешивают при 110°C в течение 1 час. Смесь дополнительно перемешивают в течение 10 час с удалением метанола при атмосферном давлении. После охлаждения до 25°C для растворения добавляют этилацетат (60 мл). Раствор, приготовленный отдельно, путем растворения моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (6,97 г) в воде (7 мл) и добавления по каплям метилгидразина (1,69 г) добавляют при 25-30°C в течение примерно 5 мин к этилацетатному раствору, рассмотренному ранее. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час и распределяют посредством добавления 5% водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и последовательно промывают водой и 10% насыщенным раствором соли. Растворитель выпаривают, с количественным получением 5-(4-метоксифенил)-1-метил-1H-пиразол в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 3,85 (3H, c), 3,87 (3H, c), 6,25 (1H, c), 6,97-7,00 (2H, м), 7,33-7,36 (2H, м), 7,49 (1H, c).

К раствору полученного масла в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 70-80°C добавляют по каплям фосфор оксихлорид (8,55 г) в течение примерно 2 час. Смесь перемешивают при 80-85°C в течение 1 час и при 90-95°C в течение 3 час. При 40°C или ниже добавляют по каплям воду (20 мл) и при 30°C или ниже добавляют по каплям 4н. водный раствор гидроксида калия, для установления pH 7-8. Смесь экстрагируют этилацетатом и органический слой промывают водой. Растворитель выпаривают и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле и элюируют этилацетатом-гексаном (1:7-1:4, объем/объем) с получением 5-(4-метоксифенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (4,05 г, выход 56%) в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, c), 3,89 (3H, c), 7,04-7,08 (2H, м), 7,33-7,38 (2H, м), 8,02 (1H, c), 9,61 (1H, c).

Сравнительный пример 117

Смесь 4'-фторацетофенона (10,00 г), N,N-диметилформамид диметилацеталя (11,21 г) и N,N-диметилформамида (10 мл) перемешивают при 110°C в течение 1 час. Смесь дополнительно перемешивают в течение 8 час с удалением метанола при атмосферном давлении. После охлаждения до 25-30°C для растворения добавляют этилацетат (120 мл). Раствор, приготовленный отдельно, посредством суспендирования моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (15,1 г) в воде (3 мл) и добавления по каплям при 25°C или ниже 35% водного раствора метилгидразина (10,48 г) добавляют при внутренней температуре 25°C в течение примерно 10 мин к этилацетатному раствору, рассмотренному ранее. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час, добавляют 5% водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и 5% насыщенным раствором соли. Растворитель выпаривают, с количественным получением 5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразола в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ : 3,86 (3H, c), 6,27 (1H, c), 7,11-7,18 (2H, м), 7,36-7,41 (2H, м), 7,50 (1H, c).

К раствору полученного масла в диметилформамиде (40 мл) добавляют по каплям фосфор оксихлорид (18,87 г) при 70-80°C в течение примерно 3 час. Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 час и при 90°C в течение 4 час. При 40°C или ниже добавляют по каплям воду (20 мл) и при внутренней температуре 30°C или ниже добавляют по каплям 4н. водный раствор гидроксида калия, для установления pH 7,5-8,0. Воду (28 мл) добавляют по каплям и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 час. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией и промывают 20% этанолом. Полученные кристаллы перекристаллизуют из этанола-воды с получением 5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (11,01 г, выход 74%).

ЯМР (CDCl_3) δ : 3,80 (3H, c), 7,22-7,28 (2H, м), 7,39-7,44 (2H, м), 8,03 (1H, c), 9,61 (1H, c).

Сравнительный пример 118

К смеси 5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (3,00 г), малоновой кислоты (1,99 г) и простого бис(2-метоксиэтилового) эфира (9 мл) в течение примерно 10 мин добавляют по каплям пиперидин (1,89 мл). Смесь перемешивают при 90-95°C в течение 1 час и, дополнительно, при 105-110°C в течение 4 час. После охлаждения до 25°C добавляют толуол (12 мл) и 1н. водный раствор гидроксида натрия (15 мл) и смесь перемешивают. Водный слой отделяют и органический слой экстрагируют 1н. водным раствором гидроксида натрия (6 мл). Водные слои объединяют и промывают толуолом. Слои доводят до pH 3,5-4,0 2н. хлористоводородной кислотой при 20-30°C и добавляют по каплям воду (9 мл). После перемешивания при 25°C в течение 1 час выпавшие кристаллы собирают фильтрацией и промывают 20% этанолом с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (3,24 г, выход 90%).

ЯМР (DMSO-d_6) δ : 3,73 (3H, c), 6,25 (1H, д, J=15,9 Гц), 7,14 (1H, д, J=15,9 Гц),

7,41-7,56 (4H, м), 8,09 (1H, с), 12,11 (1H, ушир.).

Сравнительный пример 119

Смесь этил 3-(3-фурил)-3-оксопропионата (7,8 г) и N,N-диметилформамид диметилацеталя (6,15 г) перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 1 час. Реакционную смесь концентрируют и добавляют метилгидразин (5,92 г) и этанол (50 мл). Смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют, добавляют к остатку воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением бледно-красного масла (7,55 г) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1, объем/объем). Это бледно-красное масло растворяют в тетрагидрофуране (250 мл) и при 0°C осторожно добавляют литий алюминий гидрид (1,3 г) и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. В реакционную смесь осторожно добавляют 1н. водный раствор гидроксида натрия до тех пор, пока твердый продукт не перестанет осаждаться и после перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением желтого масла (4,89 г). Это желтое масло растворяют в тетрагидрофуране (200 мл), в который добавляют активированный диоксид марганца (10 г), и перемешивают при нагревании смесь при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5-(3-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (4,25 г) в виде кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 70-71°C.

Из фракции, элюируемой после указанного выше соединения, получают 3-(3-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,60 г) в виде кристаллов. Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 77-78°C.

Сравнительный пример 120

Смесь 5-(3-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (900 мг), гидрида натрия (60% в масле, 245 мг), этил диэтилфосфоацетата (1,26 г) и N,N-диметилформамида (10 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает этил (2E)-3-[5-(3-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акрилат (866 мг, 69%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 82-83°C.

Сравнительный пример 121

К смеси этил (2E)-3-[5-(3-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акрилата (800 мг), тетрагидрофурана (10 мл) и этанола (10 мл) добавляют 2н. водный раствор гидроксида натрия (6,5 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 1 час. 1н. Хлористоводородную кислоту выливают в реакционную смесь и выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в потоке воздуха с получением (2E)-3-[5-(3-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (703 мг, 99%) в виде кристаллов. Ее перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 218-219°C.

Сравнительный пример 122

Смесь этил 3-оксо-3-(2-тиенил)пропионата (10,3 г) и N,N-диметилформамид диметилацеталя (7,28 г) перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и добавляют метилгидразин (7,19 г) и этанол (50 мл). Смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и в остаток выливают воду. Смесь экстрагируют этилацетатом, и органический слой промывают водой, сушат над безводным

сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением бледно-красного масла (9,37 г) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1, объем/объем). Это бледно-красное масло растворяют в тетрагидрофуране (250 мл) и при 0°C осторожно добавляют литий алюминий гидрид (1,5 г)

и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. В реакционную смесь осторожно добавляют 1н. водный раствор гидроксида натрия до тех пор, пока твердый продукт не перестанет осаждаться и после перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин ее фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением желтого масла (6,53 г). Это желтое масло растворяют в тетрагидрофуране (250 мл). Добавляют активированный диоксид марганца (15 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют, и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-метил-5-(2-тиенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида (3,10 г) в виде бледно-желтого масла из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1, объем/объем).

¹⁵ ЯМР (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, c), 7,20-7,30 (2H, м), 7,62 (1H, дд, $J=5,1, 1,2$ Гц), 8,03 (1H, c), 9,74 (1H, c).

Из фракции, элюируемой после указанного выше соединения, получают 1-метил-3-(2-тиенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид (1,81 г) в виде кристаллов. Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 71-72°C.

Сравнительный пример 123

Смесь 1-метил-5-(2-тиенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,0 г), гидрида натрия (60% в масле, 0,5 г), этил диэтилфосфоноацетата (2,57 г) и N,N-диметилформамида (20 мл) перемешивают при комнатной температуре, в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает этил (2E)-3-[1-метил-5-(2-тиенил)-1Н-пиразол-4-ил]акрилат (2,09 г, 77%) в виде бледно-желтых призматических кристаллов. Температура плавления: 73-74°C.

Сравнительный пример 124

К смеси этил (2E)-3-[1-метил-5-(2-тиенил)-1Н-пиразол-4-ил]акрилата (2,0 г) и метанола (20 мл) добавляют 2н. водный раствор гидроксида натрия (7,6 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 30 мин. 1н. Хлористоводородную кислоту выливают в реакционную смесь и выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в потоке воздуха с получением (2E)-3-[1-метил-5-(2-тиенил)-1Н-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (1,69 г, 95%) в виде кристаллов. Ее перекристаллизация из метанола-простого изопропилового эфира дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 210-212°C.

Сравнительный пример 125

Смесь этил 3-оксо-3-(3-пиридинил)пропионата (7,58 г) и N,N-диметилформамид диметилацетата (6,07 г) перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и добавляют метилгидразин (5,85 г) и метанол (50 мл). Смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и воду выливают в остаток. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил 1-метил-5-(3-пиридинил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,15 г, 13%) в виде бледно-желтого масла из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1, объем/объем).

⁵⁰ ЯМР (CDCl_3) δ : 3,71 (3H, c), 3,78 (3H, c), 7,44-7,50 (1H, м), 7,76-7,82 (1H, м), 8,01 (1H, c), 8,64 (1H, c), 8,72-8,76 (1H, м).

Сравнительный пример 126

К смеси метил 1-метил-5-(3-пиридинил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,1 г) и

тетрагидрофурана (20 мл) при 0°C осторожно добавляют литий алюминий гидрид (192 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре, в течение 30 мин. В реакционную смесь осторожно добавляют 1н. водный раствор гидроксида натрия до тех пор, пока твердый продукт не перестанет осаждаться и после перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин ее фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением желтого масла (0,95 г). Это желтое масло растворяют в тетрагидрофуране (50 мл). Добавляют активированный диоксид марганца (3 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает 1-метил-5-(3-пиридинил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид (770 мг, 82%) в виде бледно-желтых призматических кристаллов. Температура плавления: 118-119°C.

Сравнительный пример 127

Смесь 1-метил-5-(3-пиридинил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида (750 мг), гидрида натрия (60% в масле, 176 мг), этил диэтилфосфоацетата (1,08 г) и N,N-диметилформамида (8 мл) перемешивают при комнатной температуре, в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает этил (2E)-3-[1-метил-5-(3-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]акрилат (770 мг, 75%) в виде бледно-желтых призматических кристаллов. Температура плавления: 159-160°C.

Сравнительный пример 128

К смеси этил (2E)-3-[1-метил-5-(3-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]акрилата (700 мг) и метанола (5 мл) добавляют 2н. водный раствор гидроксида натрия (2,7 мл), и смесь перемешивают при 40°C в течение 14 час. В реакционную смесь выливают насыщенный водный раствор лимонной кислоты, для установления pH 5 и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток перекристаллизуют из этилацетата-простого изопропилового эфира с получением (2E)-3-[1-метил-5-(3-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (296 мг, 47%) в виде бледно-желтых призматических кристаллов. Температура плавления: 236-237°C.

Сравнительный пример 129

Смесь 1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (400 мг), гидрида натрия (60% в масле, 155 мг), этил диэтилфосфоацетата (795 мг) и N,N-диметилформамида (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает этил (2E)-3-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)акрилат (304 мг, 49%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 82-83°C.

Сравнительный пример 130

К смеси этил (2E)-3-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)акрилата (380 мг) и метанола (20 мл) добавляют 2н. водный раствор гидроксида натрия (2,0 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 14 час. В реакционную смесь выливают 1н. хлористоводородную кислоту и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает (2E)-3-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)акриловую кислоту (283 мг, 87%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 217-219°C.

Сравнительный пример 131

Смесь 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,59 г), гидрида натрия (60% в масле, 1,13 г), этил диэтилфосфоацетата (5,8 г) и N,N-диметилформамида (50 мл) перемешивают при комнатной температуре, в течение 2 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат

над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил (2E)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акрилата (2,72 г, 64%) в виде кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает

5 бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 43-44°C.

Сравнительный пример 132

К смеси этил (2E)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акрилата (2,5 г), метанола (20 мл) и тетрагидрофурана (20 мл) добавляют 2н. водный раствор гидроксида натрия (13,9 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 3 час. В реакционную смесь выливают 1н.

10 хлористоводородную кислоту и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением (2E)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акриловой кислоты (1,75 г, 83%) как аморфную форму.

ЯМР (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, c), 6,16 (1H, д, J=15,8 Гц), 7,57 (1H, c), 7,65 (1H, д, J=15,8 Гц), 7,72 (1H, c).

15 Сравнительный пример 133

Смесь диэтил [3-(бромметил)бензил]фосфоната (10 г), фталимида калия (5,77 г) и N,N-диметилформамида (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический

20 слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает диэтил {3-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]бензил}фосфонат (9,40 г, 78%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 100-101°C.

Сравнительный пример 134

25 Смесь диэтил [2-(бромметил)бензил]фосфоната (11,2 г), фталимида калия (6,46 г) и N,N-диметилформамида (100 мл) перемешивают при комнатной температуре, в течение 14 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом.

Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает диэтил {2-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]бензил}фосфонат (11,3 г, 83%) в виде

30 бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 91-92°C.

Сравнительный пример 135

Смесь метил 1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (7,06 г), 4-нитробензил бромида (10 г), карбоната калия (16,6 г) и N,N-диметилформамида (60 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь

35 этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил 1-(4-нитробензил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (1,50 г, 12%) в виде кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

40 Температура плавления: 126-130°C.

Из фракции, элюируемой после указанного выше соединения, получают метил 1-(4-нитробензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (1,49 г, 12%) в виде кристаллов. Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

45 Температура плавления: 175-177°C.

Сравнительный пример 136

Смесь метил 1-(4-нитробензил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (1,3 г), 10% палладия на угле (130 мг) и этанола (200 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси

50 фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил 1-(4-аминобензил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (0,88 г, 76%) в виде кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:2, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-простого изопропилового эфира дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 101-103°C.

Сравнительный пример 137

Смесь 1-(2-бромэтил)-4-нитробензола (18,7 г), пиразола (5,53 г) и гидроксида калия (4,56 г) перемешивают при 140°C в течение 8 мин. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-[2-(4-нитрофенил)этил]-1Н-пиразола (1,37 г, 8%) в виде кристаллов из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:2, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 92-93°C.

Сравнительный пример 138

Смесь 1-[2-(4-нитрофенил)этил]-1Н-пиразола (0,8 г), 10% палладия на угле (80 мг) и этанола (200 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 6 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает 1-[2-(4-аминофенил)этил]-1Н-пиразол (520 мг, 75%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 73-74°C.

Сравнительный пример 139

Смесь 4-нитробензиламина гидрохлорида (8,0 г), этил 4-хлор-4-оксобутаноата (10,47 г), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл) и этилацетата (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает этил 4-[(4-нитробензил)амино]-4-оксобутаноат (10,3 г, 87%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 104-106°C.

Сравнительный пример 140

Смесь этил 4-[(4-нитробензил)амино]-4-оксобутаноата (10 г), 10% палладия на угле (1 г) и этанола (300 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 14 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает этил 4-[(4-аминобензил)амино]-4-оксобутаноат (3,6 г, 40%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 62-64°C.

Сравнительный пример 141

Смесь 2-(4-нитробензил)-2Н-тетразола (5 г), 10% палладия на угле (500 мг), этанола (100 мл) и тетрагидрофурана (100 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает 2-(4-аминобензил)-2Н-тетразол (2,83 г, 66%) в виде желтых призматических кристаллов. Температура плавления: 86-87°C.

Сравнительный пример 142

Смесь 1-(4-нитробензил)-1Н-тетразола (5 г), 10% палладия на угле (500 мг), этанола (100 мл) и тетрагидрофурана (100 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает 1-(4-аминобензил)-1Н-тетразол (3,03 г, 71%) в виде желтых призматических кристаллов. Температура плавления: 138-140°C.

Сравнительный пример 143

Смесь [1-(4-нитробензил)-1Н-имидазол-2-ил]метанола (3,6 г), 10% палладия на угле (400 мг) и этанола (50 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает [1-(4-аминобензил)-1Н-имидазол-2-ил]метанол (2,53 г, 95%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 125°C (разложение)

Сравнительный пример 144

Смесь 4-метил-1Н-имидазола (25,5 г), 4-нитробензил бромида (56 г), карбоната калия (86 г) и N,N-диметилформамида (500 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и

5 концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5-метил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазола (1,6 г, 3%) в виде кристаллов из фракции, элюируемой метанолом-этилацетатом (1:20, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-простого изопропилового эфира дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 120-121°C.

10 Из фракции, элюируемой перед указанным выше соединением, получают смесь (25 г, содержащую 4-метил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазол, примерно на 75%) 4-метил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазола и 5-метил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазола.

Сравнительный пример 145

Смесь из смеси (25 г, содержащей 4-метил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазол, примерно на 15 75%) 4-метил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазола и 5-метил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазола, полученной в указанном выше сравнительном примере 144, 10% палладия на угле (3 г) и этанола (500 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 14 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией, и фильтрат концентрируют. Остаток перекристаллизуют из этилацетата с получением 1-(4- 20 аминокбензил)-4-метил-1Н-имидазола (3,91 г) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 141-142°C.

Сравнительный пример 146

Смесь 5-метил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазола (1,4 г), 10% палладия на угле (200 мг) и этанола (20 мл) при комнатной температуре перемешивают в атмосфере водорода в 25 течение 4 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает 1-(4-аминокбензил)-5-метил-1Н-имидазол (1,17 г, 97%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 124-125°C.

Сравнительный пример 147

30 Смесь 4-этил-1Н-имидазола (2,46 г), 4-нитробензил бромида (6,08 г), карбоната калия (7,08 г) и N,N-диметилформамида (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с 35 получением 4-этил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазола (1,95 г) в виде желтого масла из фракции, элюируемой этилацетатом-гексаном (1:1, объем/объем). Смесь 4-этил-1-(4-нитробензил)-1Н-имидазола (1,95 г), 10% палладия на угле (200 мг) и этанола (50 мл) при комнатной температуре перемешивают в атмосфере водорода в течение 4 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. 40 Перекристаллизация остатка из этилацетата-гексана дает 1-(4-аминокбензил)-5-метил-1Н-имидазол (1,44 г) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 137-138°C.

Сравнительный пример 148

45 Смесь 5,6-диметил-1Н-бензимидазола (5,0 г), 4-нитробензил бромида (6,16 г), карбоната калия (7,88 г) и N,N-диметилформамида (60 мл) при 60°C перемешивают в течение 14 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с 50 получением 5,6-диметил-1-(4-нитробензил)-1Н-бензимидазола (2,6 г, 32%) в виде кристаллов из фракции, элюируемой метанолом-этилацетатом (1:20, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-красные призматические кристаллы. Температура плавления: 175-177°C.

Сравнительный пример 149

Смесь 5,6-диметил-1-(4-нитробензил)-1Н-бензимидазола (2,5 г), 10% палладия на угле (300 мг), этанола (150 мл) и тетрагидрофурана (150 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из этилацетата-метанола дает 1-(4-аминобензил)-5,6-диметил-1Н-бензимидазол (1,88 г, 84%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 238-239°C.

Сравнительный пример 150

Смесь 1-(4-нитробензил)-1Н-индазола (9,25 г), 10% палладия на угле (1 г), этанола (100 мл) и тетрагидрофурана (100 мл) при комнатной температуре перемешивают в атмосфере водорода, в течение 4 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Перекристаллизация остатка из ацетона-гексана дает 4-(1Н-индазол-1-илметил)анилин (6,77 г, 83%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 110-111°C.

Сравнительный пример 151

Смесь 2-(4-нитробензил)-2Н-1,2,3-бензотриазола (1,0 г), 10% палладия на угле (100 мг) и этанола (20 мл) при комнатной температуре перемешивают в атмосфере водорода в течение 4 час. Палладий на угле удаляют из реакционной смеси фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-(2Н-1,2,3-бензотриазол-2-илметил)анилин (313 мг, 35%) в виде кристаллов из фракции, элюируемой этилацетатом-гексаном (1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 229-230°C.

Сравнительный пример 152

К смеси 5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (4,50 г) и тетрагидрофурана (50 мл) при 0°C добавляют по каплям метил магний бромид (1 моль/л раствор в тетрагидрофуране, 25 мл) и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют и остаток растворяют в ацетоне (60 мл). Этот раствор охлаждают до 0°C и добавляют реагент Джонса (получают с помощью способа, описанного в New Courses in Experiment Chemistry, Vol. 15, p. 151, published by Maruzen Company, Limited) по каплям до тех пор, пока красный цвет реагента не будет больше исчезать. В реакционную смесь добавляют изопропиловый спирт и воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (50 мл). К этому раствору добавляют этил диэтилфосфоноацетат (6,0 г) и гидрид натрия (60% в масле, 1,0 г) и смесь перемешивают при 80°C в течение 12 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением желтого масла из фракции, элюируемой этилацетатом-гексаном (1:1, объем/объем). Это желтое масло растворяют в смеси уксусной кислоты - 37% хлористоводородной кислоты (20-20 мл) и смесь перемешивают при 120°C в течение 3 час. Реакционную смесь концентрируют и выливают в воду. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]бут-2-еновой кислоты (4,60 г, 80%) в виде бесцветных кристаллов. Ее перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 123-124°C.

Сравнительный пример 153

В соответствии со способом, описанным в сравнительном примере 44, 3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]бутановую кислоту получают из (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]бут-2-еновой кислоты, с выходом 85%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 90-91°C (перекристаллизуют из

этилацетата-гексана).

Сравнительный пример 154

К смеси этил 1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (14,9 г) и тетрагидрофурана (250 мл) по каплям добавляют диизобутилалюминий гидрид (1 моль/л толуоловый раствор, 120 мл), при охлаждении на льду. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и выливают в 1н. водный раствор хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой последовательно промывают 1н. водным раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением (1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (12,6 г, 99%) в виде бесцветных кристаллов. Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 147-148°C.

Сравнительный пример 155

К смеси (1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (11,78 г), триэтиламина (10 мл) и этилацетата (300 мл) при 0°C по каплям добавляют метансульфонил хлорид (4,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и этилацетатный слой последовательно промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением масла. Это масло растворяют в N,N-диметилформамиде (100 мл) и полученный раствор добавляют по каплям к раствору натрий диэтилмалоната в N,N-диметилформамиде (получают с использованием диэтилмалоната, 20,33 г, гидрида натрия (60% в масле, 4,88 г) и N,N-диметилформамида, 200 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 час и выливают в 1н. водный раствор хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой последовательно промывают 1н. водным раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением масла. Смесь этого масла, 6н. водного раствора хлористоводородной кислоты (100 мл) и уксусной кислоты (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 5 час. Реакционную смесь охлаждают, концентрируют и выливают в воду. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением 3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропионовой кислоты.

Выход: 68%. Бесцветные иглообразные кристаллы. Температура плавления: 159-160°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Сравнительный пример 156

Смесь 5-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (6,68 г), этил диэтилфосфоноацетата (7,47 г), гидрида натрия (60% в масле, 1,30 г) и N,N-диметилформамида (100 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением бесцветных кристаллов (8,37 г). Смесь кристаллов (4,55 г), диоксида платины (228 мг) и этанола (50 мл) при комнатной температуре перемешивают в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 2 час. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением этил 3-[5-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пропионата (4,70 г) в виде бесцветного масла из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:2, объем/объем).

Элементный анализ: Вычислено ($C_{15}H_{17}ClN_2O_2$) C, 61,54; H, 5,85; N, 9,57. Найдено C, 61,28; H, 5,95; N, 9,21.

Сравнительный пример 157

Смесь этил 3-[5-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пропионата (2,35 г), 1н. водного раствора гидроксида натрия (16 мл), тетрагидрофурана (30 мл) и этанола (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час. Реакционную смесь выливают в водный раствор гидросульфата калия и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным

сульфатом магния и концентрируют с получением 3-[5-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пропионовой кислоты (1,46 г, 69%) в виде бесцветного порошка. Температура плавления: 138-140°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Сравнительный пример 158

5 Калий бис(триметилсилил)амид (20% толуоловый раствор, 3,05 г) добавляют к смеси бис(2,2,2-трифторэтил) (метоксикарбонилметил)фосфоната (973 мг), 18-краун-6 (4,04 г) и тетрагидрофурана (50 мл) при -78°C. Кроме того, добавляют 5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (312 мг) и смесь перемешивают в течение ночи, при этом, давая возможность нагреться от -78°C до комнатной температуры. В реакционную смесь
10 добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 1н. хлористоводородной кислотой, водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил (2Z)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акрилата в виде
15 кристаллов (0,35 г, выход 95%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1-1:1, объем/объем) (перекристаллизуют из этилацетата-гексана). Температура плавления: 108-109°C.

Сравнительный пример 159

20 Смесь 1-(4-фторфенил)-2-пропанона (10,0 г) и N,N-диметилформамид диметилацетата (8,00 г) перемешивают при 120°C в течение 2 час. Реакционную смесь охлаждают, и к выпавшим твердым продуктам, которые собирают фильтрацией, добавляют гексан с получением 4-(диметиламино)-3-(4-фторфенил)бут-3-ен-2-она (11,3 г, выход 83%) в виде бледно-желтого твердого продукта.

25 ЯМР (CDCl₃) δ: 1,94 (3H, c), 2,70 (6H, ушир.с), 6,95-7,05 (2H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,58 (1H, c).

Сравнительный пример 160

30 Смесь 4-(диметиламино)-3-(4-фторфенил)бут-3-ен-2-он (10,36 г), метилгидразина (2,31 г) и этанола (50 мл) перемешивают в течение 1 час. при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением желтого масла. Это желтое масло растворяют в четыреххлористом углероде (100 мл), и добавляют N-бромсукцинимид (9,79 г) и 2,2'-азобис(изобутиронитрил) (50 мг). Смесь перемешивают в течение 5 час при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным
35 раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением желтого масла. Это желтое масло растворяют в метаноле (100 мл) и добавляют формиат натрия (10,0 г). Смесь перемешивают в течение 16 час с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом.
40 Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии и элюируют гексаном-этилацетатом (100:0-0:100, объем/объем), для разделения следующих двух видов соединений.

45 [4-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]метанола: (311 мг). Бледно-желтый твердый продукт.

ЯМР (CDCl₃) δ: 3,99 (3H, c), 4,74 (2H, c), 7,05-7,15 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,53 (1H, c).

[4-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]метанола: (60 мг). бледно-желтый твердый продукт.

50 ЯМР (CDCl₃) δ: 3,92 (3H, c), 4,72 (2H, c), 7,0-7,1 (2H, м), 7,4-7,5 (2H, м), 7,45 (1H, c).

Сравнительный пример 161

Смесь [4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]метанола (250 мг), активированного диоксида марганца (1,0 г) и тетрагидрофурана (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час. Реакционную смесь фильтруют и органический слой

концентрируют с получением 4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбальдегида (172 мг, выход 70%) в виде бледно-желтых кристаллов.

ЯМР (CDCl_3) δ : 4,23 (3H, c), 7,1-7,2 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,59 (1H, c), 9,84 (1H, c).

Сравнительный пример 162

5 4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид

В соответствии со способом, представленным в сравнительном примере 161, указанное в заголовке соединение синтезируют из [4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил] метанола.

Выход: 80%. Бледно-желтый твердый продукт.

10 ЯМР (CDCl_3) δ : 4,05 (3H, c), 7,05-7,15 (2H, м), 7,52 (1H, c), 7,55-7,6 (2H, м), 10,04 (1H, c).

Сравнительный пример 163

Смесь 4-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбальдегида (180 мг), этил диэтилфосфоноацетата (450 мг), гидрида натрия (60% в масле, 40 мг) и N,N-диметилформамида (3 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 2 час.

15 Реакционную смесь выливают в 1н. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой концентрируют, и к остатку добавляют 6н. водный раствор хлористоводородной кислоты (3 мл) и уксусной кислоты (3 мл). Смесь перемешивают в течение 3 час при нагревании с обратным холодильником.

20 Реакционную смесь концентрируют и выливают в воду. Выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением (2E)-3-[4-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил]акриловой кислоты (130 мг, выход 60%) в виде бледно-желтого твердого продукта.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,69 (1H, д, $J=15,5$ Гц), 7,45-7,6 (3H, м), 7,75-7,85 (2H, м).

Пример 1

25 Смесь диметил 4-аминобензилфосфоната (0,86 г), (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (0,74 г), 1-гидрокси-1Н-1,2,3-бензотриазола гидрата (0,61 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,77 г) и N,N-диметилформамида (8 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 0,5н. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и концентрируют. Полученный твердый продукт перекристаллизуют из ацетона-воды с получением (2E)-N-[4-(диметилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламида (0,86 г, выход 65%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 209-210°C.

Подобным же способом, как и в примере 1, получают соединения, описанные в примерах 2-33, 36-50, 54-62, 65, 66, 69-77 и 80-82.

Пример 2

40 (2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил] акриламид

Выход: 68%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 208-209°C (перекристаллизуют из ацетона-простого изопропилового эфира).

Пример 3

45 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-N-[4-[(2-оксид-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)метил]фенил]акриламид

Выход: 25%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 223-227°C (перекристаллизуют из ацетона-простого изопропилового эфира).

Пример 4

50 (2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 55%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 199-200°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 5

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 57%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 199-200°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 6

(2E)-3-[5-(3-Хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диметилфосфонометил)фенил]акриламид

Выход: 39%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 248-249°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 7

(2E)-3-[5-(3-Хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил]акриламид

Выход: 51%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 214-216°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 8

(2E)-3-[5-(4-Хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диметилфосфонометил)фенил]акриламид

Выход: 61%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 209-210°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 9

(2E)-3-[5-(4-Хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил]акриламид

Выход: 45%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 217-218°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 10

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)акриламид

Выход: 20%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 219-220°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 11

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)акриламид

Выход: 61%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 239-240°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 12

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-{1-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил}акриламид

Выход: 49%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 212-213°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 13

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-{1-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил}акриламид

Выход: 58%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 200-201°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 14

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[5-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 67%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 220-221°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 15

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]

акриламид

Выход: 43%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 238-240°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 16

5 (2E)-3-[5-(4-Бромфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диметилфосфонометил)фенил]

акриламид

Выход: 57%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 212-214°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 17

10 (2E)-3-[5-(4-Бромфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил]

акриламид

Выход: 52%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 229-231°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 18

15 (2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[1-метил-5-(1-нафтил)-1H-пиразол-4-ил]

акриламид

Выход: 30%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 207-209°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 19

20 (2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[1-метил-5-(1-нафтил)-1H-пиразол-4-ил]

акриламид

Выход: 33%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 229-231°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 20

25 (2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[5-(3-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]

акриламид

Выход: 35%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 224-226°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 21

30 (2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(3-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]

акриламид

Выход: 56%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 205-206°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 22

35 (2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[1-метил-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]

акриламид

Выход: 58%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 207-209°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 23

40 (2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[1-метил-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]

акриламид

Выход: 57%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 243-245°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 24

45 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(5-метил-2-оксид-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)метил]фенил}акриламид

Выход: 36%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 253-254°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 25

50 (2E)-N-{4-[(5,5-Диметил-2-оксид-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 69%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 271-

273°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 26

(2E)-N-{4-[(4,6-Диметил-2-оксид-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

5 Выход: 62%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 250-252°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 27

(2E)-N-{4-[(5-Бутил-5-этил-2-оксид-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

10 Выход: 53%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 220-222°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 28

(2E)-N-[3-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

15 Выход: 76%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 170-172°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 29

(2E)-N-[2-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

20 Выход: 65%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 168-169°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 30

(2E)-N-[4-(Дибутилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

25 Выход: 50%. Бесцветный твердый продукт.

ЯМР (CDCl_3) δ : 0,89 (6H, т, J=7 Гц), 1,3-1,4 (4H, м), 1,5-1,65 (4H, м), 3,11 (2H, д, J=21,5 Гц), 3,78 (3H, с), 3,9-4,00 (4H, м), 6,35 (1H, д, J=15 Гц), 7,18-7,38 (6H, м), 7,40 (1H, д, J=15 Гц), 7,51 (2H, д, J=8, Гц), 7,66 (1H, с), 7,82 (1H, с).

Пример 31

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфоно)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

30 Выход: 6%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 174-176°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 32

(2E)-N-[4-[2-(Диэтилфосфоно)этил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

35 Выход: 19%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 157-158°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 33

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)-2-метилфенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

40 Выход: 50%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 154-155°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 34

45 Смесь из смеси (250 мг) (2E)-3-[1-бензил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты и (2E)-3-[1-бензил-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты, полученной в сравнительном примере 36, 1-гидрокси-1H-1,2,3-бензотриазола гидрата (142 мг), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (178 мг), диэтил 4-аминобензилфосфоната (283 мг) и N,N-диметилформамида (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час. Реакционную смесь выливают в 1н. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем

насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2E)-3-[1-бензил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил]-акриламида (106 мг) в виде бесцветного порошка из фракции, элюируемой этилацетатом. Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 207-208°C.

Пример 35

(2E)-3-[1-Бензил-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил] акриламид (242 мг) получают в виде бесцветного порошка из фракции, элюируемой после (2E)-3-[1-бензил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил] акриламида, полученного в примере 34. Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 199-200°C.

Пример 36

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[1-этил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил] акриламид

Выход: 73%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 187-189°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 37

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[1-этил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил] акриламид

Выход: 74%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 226-227°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 38

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диметилфосфонометил)фенил]акриламид

Выход: 70%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 195-198°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 39

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 16%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 159-160°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 40

(2E)-3-(5-Циклогексил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-[4-(диметилфосфонометил)фенил] акриламид

Выход: 19%. Бледно-желтый твердый продукт.

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,2-1,85 (10H, м), 2,7-3,0 (1H, м), 3,15 (2H, д, $J=21,5$ Гц), 3,65 (3H, с), 3,69 (3H, с), 3,87 (3H, с), 6,15 (1H, д, $J=15,9$ Гц), 7,1-7,8 (7H, м).

Пример 41

(2E)-3-(5-Циклогексил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил] акриламид

Выход: 13%. Бледно-желтый твердый продукт.

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,2-1,85 (16H, м), 2,70-3,00 (1H, м), 3,13 (2H, д, $J=21,5$ Гц), 3,65 (3H, с), 3,95-4,1 (4H, м), 6,15 (1H, д, $J=16$ Гц), 7,1-7,8 (7H, м).

Пример 42

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[5-(2-фурил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил] акриламид

Выход: 72%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 201-202°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 43

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(2-фурил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил] акриламид

Выход: 84%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 195-196°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 44

(2E)-N-{4-[(5-Бутил-5-этил-2-оксид-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(2-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 88%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 201-202°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 45

(2E)-N-{4-[(Диэтилфосфоно)(метокси)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 60%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 200-201°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 46

(2E)-N-{4-[(Диэтилфосфоно)(гидрокси)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 15%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 194-195°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 47

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-N-{4-[(2-оксид-4,7-дигидро-1,3,2-диоксафосфепин-2-ил)метил]фенил}акриламид

Выход: 65%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 169-171°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 48

(2E)-N-{4-[(Бензилоксикарбонил)сульфанил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 36%. Бесцветный твердый продукт.

ЯМР (CDCl₃) δ: 3,78 (3H, c), 5,24 (2H, c), 6,27 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,15-7,3 (4H, м), 7,3-7,4 (6H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,83 (1H, c).

Пример 49

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-N-{4-[гидрокси(2-пиридинил)метил]фенил}акриламид

Выход: 23%. Бледно-желтые кристаллы.

ЯМР (CDCl₃) δ: 3,75 (3H, c), 5,30 (1H, ушир.с), 5,72 (1H, c), 6,27 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,1-7,4 (9H, м), 7,40 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,5-7,65 (3H, м), 7,80 (1H, c), 8,56 (1H, д, J=5 Гц).

Пример 50

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-N-{4-[гидрокси(6-метил-2-пиридинил)метил]фенил}акриламид

Выход: 68%. Бесцветные кристаллы.

ЯМР (DMCO-d6) δ: 2,59 (3H, c), 3,74 (3H, c), 5,81 (1H, c), 6,52 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,14 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,3-7,65 (11H, м), 7,89 (1H, c), 8,03 (1H, ушир.с), 10,06 (1H, c).

Пример 51

Смесь (2E)-N-{4-[(бензилоксикарбонил)сульфанил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламида (488 мг), 3-(хлорметил)-4-пропил-4Н-1,2,4-триазола (240 мг), 1н. водного раствора гидроксида натрия (3 мл) и этанола (30 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 3 час. Реакционную смесь концентрируют, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-N-{4-[(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]тио}фенил)акриламида (310 мг, 65%) в виде бледно-желтых кристаллов.

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, т, J=7 Гц), 1,8-1,95 (2H, м), 3,77 (3H, c), 3,97 (2H, т, J=7 Гц), 4,19 (2H, c), 6,34 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,15-7,4 (8H, м), 7,51 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,78 (1H, c), 8,02 (1H, ушир.с), 8,08 (1H, c).

Пример 52

Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-[[4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]тио}фенил)акриламида (96 мг), м-хлорпербензойной кислоты (40 мг) и тетрагидрофурана (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час.

5 Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-[[4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]сульфинил)фенил)-акриламида (36 мг, 37%) в виде бледно-желтых кристаллов.

ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, т, J=7 Гц), 1,7-1,9 (2H, м), 3,79 (3H, с), 3,98 (2H, т, J=7,5 Гц), 4,21 (1H, д, J=9 Гц), 4,32 (1H, д, J=9 Гц), 6,34 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,2-7,5 (8H, м), 7,73 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,82 (1H, с), 8,01 (1H, ушир.с), 8,14 (1H, с).

Пример 53

Подобным же способом, как и в примере 52, за исключением того, что используемое количество м-хлорпербензойной кислоты составляет 60 мг, синтезируют (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-[[4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]сульфонил)фенил)акриламид.

Выход: 30%. Бледно-желтые кристаллы.

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, т, J=7 Гц), 1,9-2,0 (2H, м), 3,79 (3H, с), 4,18 (2H, т, J=7,5 Гц), 4,64 (2H, с), 6,37 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,2-7,45 (6H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 7,7-7,8 (3H, м), 8,24 (1H, с).

Пример 54

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфометил)фенил]-3-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 60%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 197-198°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 55

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфометил)фенил]-3-[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]акриламид

Выход: 74%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 138-139°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 56

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфометил)фенил]-3-[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]акриламид

Выход: 62%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 203-204°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 57

N-[4-(Диэтилфосфометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пропионамид

Выход: 53%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 143-144°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 58

N-[4-(Диметилфосфометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пропионамид

Выход: 47%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 142-143°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 59

3-[5-(4-Хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(диэтилфосфометил)фенил]пропионамид

Выход: 53%. Бесцветные кристаллы.

ЯМР (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, т, J=7 Гц), 2,53 (2H, т, J=7 Гц), 2,82 (2H, т, J=7 Гц), 3,10 (2H, д, J=21,5 Гц), 3,73 (3H, с), 3,95-4,1 (4H, м), 7,17 (1H, дд, J=1,5/8,5 Гц), 7,2-7,3 (2H, м), 7,37 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,4-7,5 (4H, м), 7,72 (1H, ушир.с).

Пример 60

(2E)-N-{4-[(2,4-Диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 53%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 149-150°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

5 Пример 61

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]акриламид

Выход: 68%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 165-166°C (перекристаллизуют из ацетона-простого изопропилового эфира).

10 Пример 62

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]акриламид

Выход: 62%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 108-109°C (перекристаллизуют из метанола-воды).

15 Пример 63

Смесь (2E)-N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил]-3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]акриламида (92 мг), 5% палладия на угле (100 мг) и этанола (10 мл) при комнатной температуре перемешивают в атмосфере водорода, при атмосферном давлении, в течение 3 час. Реакционную смесь фильтруют, и органический слой концентрируют с получением N-[4-(диэтилфосфонометил)фенил]-3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]пропионамида (60 мг, 65%) в виде бесцветного твердого продукта.

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, т, J=7 Гц), 2,63 (2H, т, J=7 Гц), 2,92 (2H, т, J=7 Гц), 3,10 (2H, д, J=21,5 Гц), 3,9-4,1 (4H, м), 6,94 (1H, с), 7,15-7,25 (4H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,39 (2H, д, J=8 Гц), 7,53 (1H, с), 7,86 (1H, ушир.с).

25 Подобным же способом, как и в примере 63, синтезируют соединения примеров 64, 67 и 68.

Пример 64

N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]пропионамид

30 Выход: 63%. Бесцветный твердый продукт.

ЯМР (CDCl₃) δ: 2,64 (2H, т, J=7 Гц), 2,91 (2H, т, J=7 Гц), 3,12 (2H, д, J=21,5 Гц), 3,64 (3H, с), 3,68 (3H, с), 6,94 (1H, с), 7,15-7,25 (4H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,41 (2H, д, J=8 Гц), 7,53 (1H, с), 8,11 (1H, ушир.с).

35 Пример 65

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]акриламид

Выход: 64%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 217-218°C (перекристаллизуют из ацетона-простого изопропилового эфира).

40 Пример 66

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]акриламид

Выход: 81%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: разложение при 250°C или выше (перекристаллизуют из метанола-ацетона).

45 ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,21 (2H, д, J=21,5 Гц), 3,57 (3H, с), 3,62 (3H, с), 7,08 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,2-7,4 (3H, м), 7,4-7,7 (6H, м), 8,90 (1H, с), 10,46 (1H, ушир.с).

Пример 67

N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропионамид

50 Выход: 77%. Бледно-желтый твердый продукт.

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, т, J=7 Гц), 3,0-3,1 (4H, м), 3,10 (2H, д, J=21 Гц), 3,9-4,1 (4H, м), 7,15-7,3 (4H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,48 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,21 (1H, с), 8,8-9,0 (1H, м).

Пример 68

N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]
пропионамид

Выход: 54%. Бледно-желтый твердый продукт.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,0-3,1 (4Н, м), 3,11 (2Н, д, J=21,5 Гц), 3,64 (3Н, с), 3,67

5 (3Н, с), 7,15-7,3 (4Н, м), 7,3-7,4 (2Н, м), 7,48 (2Н, д, J=8,5 Гц), 8,20 (1Н, с), 9,22 (1Н, ушир.с).

Пример 69

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]

акриламид

Выход: 45%. Бледно-желтый твердый продукт.

10 ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30 (6Н, т, J=7 Гц), 3,15 (2Н, д, J=21,5 Гц), 4,05-4,2 (4Н, м),

7,15-7,3 (4Н, м), 7,4-7,5 (2Н, м), 7,5-7,6 (2Н, м), 7,65-7,75 (2Н, м), 9,29 (1Н, ушир.с).

Пример 70

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]

акриламид

15 Выход: 54%. Бледно-желтые кристаллы.

ЯМР (CDCl₃) δ: 3,20 (2Н, д, J=22 Гц), 3,71 (3Н, с), 3,75 (3Н, с), 7,2-7,3 (4Н, м),

7,4-7,5 (3Н, м), 7,58 (2Н, д, J=8,5 Гц), 7,73 (1Н, д, J=15 Гц), 8,06 (1Н, ушир.с).

Пример 71

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[4-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил]

20 акриламид

Выход: 37%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 173-175°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 72

(2E)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[4-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил]

25 акриламид

Выход: 53%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 196-197°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 73

(2E)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]

30 бут-2-енамид

Выход: 65%. Бледно-желтые кристаллы.

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,23 (6Н, т, J=7 Гц), 2,29 (3Н, с), 3,10 (2Н, д, J=21,5 Гц), 3,70

(3Н, с), 3,95-4,15 (4Н, м), 5,78 (1Н, с), 7,1-7,4 (7Н, м), 7,4-7,5 (2Н, м), 7,64 (1Н, с).

Пример 74

35 N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]

бутанамид

Выход: 68%. Бесцветные кристаллы.

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,2-1,3 (9Н, м), 2,4-2,6 (2Н, м), 3,10 (2Н, д, J=21,5 Гц), 3,15-

40 3,25 (1Н, м), 3,68 (3Н, с), 3,95-4,1 (4Н, м), 7,1-7,2 (4Н, м), 7,2-7,3 (2Н, м), 7,34

(2Н, д, J=8,5 Гц), 7,48 (1Н, с), 7,5-7,6 (1Н, м).

Пример 75

(2Z)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламид

45 Выход: 76%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 187-188°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 76

(2Z)-N-[4-(Диметилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламид

50 Выход: 76%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 172-173°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 77

(2Z)-N-[4-(Диэтилфосфонометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]

акриламид

Выход: 68%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 208-209°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 78

5 Подобным же способом, как и в примере 51, получают (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-N-(4-[[1-(пропил-1Н-имидазол-5-ил)метил]тио]фенил)акриламид.

Выход: 65%. Бледно-желтая аморфная форма.

ЯМР (CDCl₃) δ: 0,97 (3H, т, J=7 Гц), 1,8-1,9 (2H, м), 3,77 (3H, с), 3,92 (2H, т, J=7 Гц), 3,97 (2H, с), 6,33 (1H, д, J=15,5 Гц), 6,67 (1H, с), 7,15-7,4 (7H, м), 7,4-7,45 (2H, м), 7,51 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,78 (1H, с), 7,95-8,05 (1H, м).

Пример 79

15 Смесь 2-(этоксикарбонилокси)-3-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-пропеноил)амино]фенил]пропионамида (420 мг), 1,8-дизабицикло[5,4,0]-7-ундецена (266 мг) и ацетонитрила (10 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 1 час. Реакционную смесь концентрируют и разбавляют этилацетатом. Смесь последовательно промывают 1н. водным раствором хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением (2E)-N-{4-[(2,4-диоксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламида (293 мг, 77%) в виде бесцветных кристаллов.

ЯМР (CDCl₃) δ: 2,95-3,2 (2H, м), 3,74 (3H, с), 5,15-5,25 (1H, м), 6,52 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,05-7,2 (3H, м), 7,35-7,6 (6H, м), 7,89 (1H, с), 10,04 (1H, с), 11,70 (1H, ушир.с).

Пример 80

25 N-[4-(Диэтилфосфометил)фенил]-3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропионамид
Выход: 92%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 157-159°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 81

30 N-[4-(Этоксикарбонилметил)фенил]-3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропионамид
Выход: 92%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 143-144°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 82

35 N-[4-(Метоксикарбонил)фенил]-3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропионамид
Выход: 97%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 196-197°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 83

40 Смесь N-[4-(этоксикарбонилметил)фенил]-3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропионамида (0,76 г), 1н. водного раствора гидроксида натрия (5 мл) и этанола (5 мл) перемешивают при 50°C в течение 3 час. Реакционную смесь выливают в 1н. водный раствор хлористоводородной кислоты и выпавшие кристаллы собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением (4-[[3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропаноил]амино]фенил)уксусной кислоты.

Выход: 94%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 199-201°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 84

45 Подобным же способом, как и в примере 83, получают 4-[[3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропаноил]амино]бензойную кислоту.

Выход: 93%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 254-256°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 85

50 К смеси (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (0,50 г), N,N-диметилформамида (0,05 мл) и тетрагидрофурана (15 мл) при комнатной температуре добавляют по каплям оксалил хлорид (0,30 г). Реакционную смесь перемешивают при

комнатной температуре в течение 30 мин и концентрируют. Смесь полученного остатка 4-[(5-пропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]анилина (0,48 г) и N,N-диметилацетамида (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 1н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(5-пропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]фенил}акриламида в виде бесцветных кристаллов (0,81 г, выход 91%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 154-155°C.

Подобным же способом, как и в примере 85, получают соединения, описанные в примерах 86-108.

Пример 86

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 83%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 262-263°C.

Пример 87

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-тетразол-5-илметил)фенил]акриламид получают в виде бледно-желтых кристаллов (выход 84%). Его перекристаллизация из ацетона-метанола дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 252-253°C.

Пример 88

(2E)-N-{4-[2-(5-Этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 93%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 167-168°C.

Пример 89

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 87%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 177-178°C.

Пример 90

(2E)-N-{4-[2-(2-Этил-1,3-тиазол-4-ил)этил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 74%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 190-191°C.

Пример 91

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[2-(1,3-тиазол-4-ил)этил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 65%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 211-212°C.

Пример 92

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-(1,3-тиазол-4-илметокси)фенил}акриламид получают в виде бледно-желтых кристаллов (выход 91%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 171-172°C.

Пример 93

(2E)-N-{4-[(2-Этил-1,3-тиазол-4-ил)метокси]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 97%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 98-99°C.

Пример 94

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1,3,4-оксадиазол-2-илметокси)фенил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 76%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

5 Температура плавления: 154-155°C.

Пример 95

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 68%). Его перекристаллизация из этилацетата-простого диизопропилового эфира дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 220-221°C.

10

Пример 96

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(пиридин-2-илметил)фенил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 87%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 215-216°C.

15

Пример 97

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 74%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

20 Температура плавления: 117-118°C.

Пример 98

(2E)-N-{4-[(4-Этил-1,3-оксазол-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 88%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

25 Температура плавления: 174-175°C.

Пример 99

(2E)-N-{4-[(2-Этил-1,3-тиазол-4-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 35%).

30 Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 178-179°C.

Пример 100

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 63%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

35 Температура плавления: 192-193°C.

Пример 101

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(1-метил-1H-тетразол-5-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 32%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

40 Температура плавления: 243-244°C.

Пример 102

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(2-метил-2H-тетразол-5-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 96%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

45 Температура плавления: 159-161°C.

Пример 103

(2E)-N-{4-[(1-Этил-1H-тетразол-5-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 87%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

50 Температура плавления: 206-207°C.

Пример 104

(2E)-N-{4-[(2-Этил-2H-тетразол-5-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-

пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 61%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 187-188°C.

Пример 105

5 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-неопентилфенил)акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 27%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 150-151°C.

Пример 106

10 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 70%). Его перекристаллизация из тетрагидрофурана-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: >300°C.

Пример 107

15 (2E)-N-[4-(1,3-Бензоксазол-2-илметил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 50%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 195-196°C.

Пример 108

20 (2E)-N-[4-(1H-Бензимидазол-2-илметил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 56%). Его перекристаллизация из N,N-диметилформамида-воды дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: >300°C.

Пример 109

25 Смесь этил (4-аминофенил)ацетата (0,88 г), (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (1,0 г), 1-гидрокси-1H-1,2,3-бензотриазола гидрата (0,81 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (1,02 г) и N,N-диметилформамида (30 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 15 час. В
30 реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 1н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением этил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]фенил]ацетата в виде бесцветных кристаллов
35 (1,49 г, выход 89%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 177-178°C.

Подобным же способом, как и в примере 109, получают соединения, описанные в примерах 110-124.

Пример 110

40 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(3-метил-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 65%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 228-229°C.

Пример 111

45 (2E)-N-{4-[(3-Этил-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 40%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 214-215°C.

Пример 112

50 Диэтил 4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензилфосфонат получают в виде бесцветных кристаллов (выход 50%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 181-182°C.

Пример 113

(2E)-N-{4-[2-(4-Этил-1,3-тиазол-2-ил)этил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 38%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

5 Температура плавления: 200-201°C.

Пример 114

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 89%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

10 Температура плавления: 188-189°C.

Пример 115

(2E)-N-[4-(2-Этил-2-гидроксибутил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 55%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления:

15 150-151°C.

Пример 116

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бледно-желтых кристаллов (выход 57%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

20 Температура плавления: 183-184°C.

Пример 117

(2E)-N-(4-{[Ацетил(метил)амино]метил}фенил)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 58%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

25 Температура плавления: 192-193°C.

Пример 118

(2E)-N-{4-[(5-Этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 51%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

30 Температура плавления: 150-152°C.

Пример 119

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]фенил}-акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 54%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 200-201°C.

35 кристаллы. Температура плавления: 200-201°C.

Пример 120

(2E)-N-{4-[(4-Этил-5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 73%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 149-150°C.

40 кристаллы. Температура плавления: 149-150°C.

Пример 121

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(2-оксопропил)фенил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 17%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 186-187°C.

45 кристаллы. Температура плавления: 186-187°C.

Пример 122

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 56%). Его перекристаллизация из тетрагидрофурана-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 265-266°C.

50 кристаллы. Температура плавления: 265-266°C.

Пример 123

(2E)-N-{4-[(4,5-Диметил-1,3-тиазол-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 56%). Его

перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 210-211°C.

Пример 124

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-илметил)фенил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 73%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 205-206°C.

Пример 125

4-Этил-2-(4-нитробензил)-1,3-тиазол (0,50 г), 5% палладий на угле (0,50 г) и тетрагидрофуран (30 мл) подвергают каталитическому восстановлению в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют. Смесь полученного остатка, (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (0,49 г), 1-гидрокси-1H-1,2,3-бензотиазола гидрата (0,46 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,58 г) и N,N-диметилформамида (10 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 15 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 0,1н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2E)-N-{4-[(4-этил-1,3-тиазол-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламида в виде бесцветных кристаллов (0,35 г, выход 39%) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:5, объем/объем). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 211-212°C.

Подобным же способом, как и в примере 125, получают соединения, описанные в примерах 126-130.

Пример 126

Этил 2-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]бензил-1,3-тиазол-4-карбоксилат получают в виде бесцветных кристаллов (выход 23%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 189-190°C.

Пример 127

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 31%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 217-218°C.

Пример 128

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 22%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 209-210°C.

Пример 129

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1,3,4-оксадиазол-2-илметил)фенил]акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 63%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 223-224°C.

Пример 130

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[2-(1,3-тиазол-2-ил)этил]фенил}акриламид получают в виде бесцветных кристаллов (выход 24%). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 201-202°C.

Пример 131

Смесь этил 2-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил]

амино)бензил]-1,3-тиазол-4-карбоксилата (0,52 г), 1н. водного раствора гидроксида натрия (2 мл), тетрагидрофурана (2 мл) и этанола (2 мл) при 50°C перемешивают в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляют 1н. хлористоводородную кислоту (2 мл) и воду и выпавшие кристаллы собирают фильтрацией с получением 2-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты в виде бесцветных кристаллов (0,41 г, выход 80%). Ее перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 226-227°C.

Пример 132

Смесь 2-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (0,24 г), комплекса аммония и 1-гидрокси-1Н-1,2,3-бензотриазол (0,12 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,15 г) и N,N-диметилформамида (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 0,1н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением 2-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид в виде бесцветных кристаллов (0,21 г, выход 88%). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 159-160°C.

Пример 133

Смесь этил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)фенил]ацетата (1,33 г), 1н. водного раствора гидроксида натрия (5 мл), тетрагидрофурана (5 мл) и этанола (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. В реакционную смесь добавляют 1н. хлористоводородную кислоту (5 мл) и воду и выпавшие кристаллы собирают фильтрацией с получением [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)фенил]уксусной кислоты в виде бесцветных кристаллов (1,14 г, выход 91%). Ее перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 245-246°C.

Пример 134

К смеси [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)фенил]уксусной кислоты (0,40 г), 4-метилморфолина (0,14 г) и тетрагидрофурана (10 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор (5 мл) изобутил хлоркарбоната (0,20 г) в тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час и нерастворимые материалы собирают фильтрацией. Фильтрат добавляют к смеси гидразин гидрата (0,28 г) и тетрагидрофурана (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час и в реакционную смесь добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией с получением бесцветных кристаллов. Смесь полученных кристаллов, триэтил ортопропионата (0,58 г), метансульфоновой кислоты (0,02 г) и тетрагидрофурана (10 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1 час. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, и органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2E)-N-{4-[(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]акриламида в виде бесцветных кристаллов (0,24 г, выход 51%) из фракции, элюируемой этилацетатом-метанолом (20:1, объем/объем). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 164-165°C.

Пример 135

К смеси [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)фенил]уксусной кислоты (5,5 г), 4-метилморфолина (1,91 г) и тетрагидрофурана

(100 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор (10 мл) изобутил хлоркарбоната (2,98 г) в тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и нерастворимые материалы собирают фильтрацией. Фильтрат добавляют

по каплям к смеси гидразин моногидрата (3,63 г) и тетрагидрофурана (30 мл), при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 час и добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(2-гидразино-2-оксоэтил)фенил]акриламида в виде бледно-желтых кристаллов (4,97 г, выход 87%). Его перекристаллизация из N,N-диметилформамида-воды дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 273-274°C.

Пример 136

Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(2-гидразино-2-оксоэтил)фенил]акриламида (0,50 г), триэтил ортоацетата (0,63 г), метансульфоновой кислоты (0,025 г) и тетрагидрофурана (10 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1 час. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]фенил]акриламида в виде бледно-желтых кристаллов (0,25 г, выход 46%) из фракции, элюируемой этилацетатом-метанолом (100:0-20:1, объем/объем). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 151-152°C.

Пример 137

Смесь трет-бутил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензил]карбамата (2,0 г) и 4н. хлористого водорода в этилацетате (80 мл) при 70°C перемешивают в течение 15 час. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией и промывают этилацетатом. К полученным кристаллам (0,30 г) добавляют 1н. водный раствор гидроксида натрия (50 мл) и экстрагируют смесь этилацетатом-тетрагидрофураном. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением (2E)-N-[4-(аминометил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламида в виде бесцветных кристаллов (0,18 г). Его перекристаллизация из этилацетата-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 201-202°C.

Пример 138

Смесь трет-бутил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензил]карбамата (2,0 г) и 4н. хлористого водорода в этилацетате (80 мл) при 70°C перемешивают в течение 15 час. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией и промывают этилацетатом. К раствору (10 мл) полученных кристаллов (1,00 г) в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре добавляют триэтиламин (0,39 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляют пропионилхлорид (0,27 г). Реакционную смесь дополнительно перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 дней. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом-тетрагидрофураном. Органический слой последовательно промывают 1н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(пропиониламино)метил]фенил]акриламида в виде бесцветных кристаллов (0,51 г). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 271-272°C.

Подобным же способом, как и в примере 138, получают соединения, описанные в примерах 139-142.

Пример 139

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(изобутириламино)метил]фенил} акриламид получают в виде бесцветных кристаллов. Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 258-259°C.

Пример 140

5 (2E)-N-{4-[(Бутириламино)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил] акриламид получают в виде бесцветных кристаллов. Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 259-260°C.

Пример 141

10 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-[(3-метилбутаноил)амино]метил}фенил)акриламид получают в виде бесцветных кристаллов. Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 226-227°C.

Пример 142

15 N-[4-((2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]бензил бензамид получают в виде бесцветных кристаллов. Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 250-251°C.

Пример 143

Смесь диметиламина (2М раствор в тетрагидрофуране, 1,7 мл), [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]фенил]уксусной кислоты (0,70 г), 1-гидрокси-1H-1,2,3-бензотриазола гидрата (0,35 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,44 г) и N,N-диметилформамида (20 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 15 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 1н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2E)-N-{4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламида в виде бесцветных кристаллов (0,36 г, выход 49%) из фракции, элюируемой этилацетатом-метанолом (20:1, объем/объем). Его перекристаллизация из ацетона-простого диизопропилового эфира дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 209-210°C.

Пример 144

Смесь диэтиламина (0,17 г), [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]фенил]уксусной кислоты (0,70 г), 1-гидрокси-1H-1,2,3-бензотриазола гидрата (0,35 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,44 г) и N,N-диметилформамид (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 час. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 1н. хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением ((2E)-N-{4-[2-(диэтиламино)-2-оксоэтил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламида в виде бесцветных кристаллов (0,48 г, выход 62%) из фракции, элюируемой этилацетатом-метанолом (20:1, объем/объем). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 175-176°C.

Пример 145

К смеси (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (35,0 г), ацетонитрила (245 мл) и диметилформамида (0,175 мл) при 40-45°C добавляют тионилхлорид (11,4 мл) и смесь перемешивают в течение 1 час. Затем добавляют диэтил 4-аминобензилфосфонат (36,3 г) при 5°C и дополнительно добавляют по каплям диизопропилэтиламин (61,9 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Добавляют 1н. водный раствор гидроксида натрия (140 мл), для нейтрализации реакционной смеси, и дополнительно добавляют воду (472,5 мл). Смесь

перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией и промывают 30% раствором ацетонитрила с получением диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил] фосфоната (61,5 г, выход 92%).

- 5 Полученные кристаллы растворяют в 90% этаноле путем нагревания, добавляют теплую воду при 60-65°C, добавляют при перемешивании затравочные кристаллы и смесь охлаждают до комнатной температуры с получением кристаллов. Температура плавления: 208-209°C.

Пример 146

- 10 Смесь диметил 4-аминобензилфосфоната (258 мг), (2E)-3-[5-(3-фурил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (218 мг), 1-гидрокси-1H-1,2,3-бензотриазола гидрата (184 мг), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (230 мг) и N,N-диметилформамида (8 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 0,5н. водный раствор хлористоводородной кислоты и
15 экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Полученный твердый продукт перекристаллизуют из этилацетата-гексана с получением диметил 4-((2E)-3-[5-(3-фурил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино} бензилфосфоната (123 мг, выход 30%) в виде бесцветных призматических кристаллов.
20 Температура плавления: 176-177°C.

Подобным же способом, как и в примере 146, получают соединения, описанные в примерах 147-155.

Пример 147

- 25 Диэтил 4-((2E)-3-[5-(3-фурил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино} бензилфосфонат
Выход: 37%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 208-210°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 148

- 30 Диметил 4-((2E)-3-[1-метил-5-(2-тиенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил} амино)бензилфосфонат
Выход: 24%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 247-248°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 149

- 35 Диэтил [4-((2E)-3-[1-метил-5-(2-тиенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил] фосфонат
Выход: 31%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 262-263°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 150

- 40 Диэтил 4-((2E)-3-[1-метил-5-(3-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил} амино)бензилфосфонат
Выход: 37%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 211-214°C (перекристаллизуют из этанола-этилацетата).

Пример 151

- 45 Диэтил 4-((2E)-3-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-еноил)амино}бензилфосфонат
Выход: 29%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 228-230°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 152

- 50 Диэтил 4-((2E)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-еноил)амино}бензилфосфонат
Выход: 34%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 201-202°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 153

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(гидроксиметил)фенил]

акриламид

Выход: 74%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 117-118°C (перекристаллизуют из этилацетата-простого изопропилового эфира).

Пример 154

5 Диэтил 4-[(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил]амино)метил]бензилфосфонат

Выход: 74%. Аморфная форма.

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, т, J=7,0 Гц), 3,11 (2H, д, J=21,6 Гц), 3,76 (3H, с), 3,93-4,08 (4H, м), 4,46-4,50 (2H, м), 5,96-6,02 (1H, м), 6,15 (1H, д, J=15,4 Гц), 7,15-7,36 (9H, м), 7,74 (1H, с).

Пример 155

(2E)-N-{4-[(2,4-Диоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

15 Выход: 75%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 245-247°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 156

Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(гидроксиметил)фенил]акриламида (8,4 г), тионил хлорида (2,59 мл) и тетрагидрофурана (70 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 час. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют с получением твердого продукта (6,22 г). К смеси 1,3-оксазолидин-2,4-диона (123,3 мг) и N,N-диметилформамида (5 мл) добавляют гидрид натрия (60% в масле, 48,8 мг) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный твердый продукт (300 мг) добавляют в реакционную смесь и смесь дополнительно при комнатной температуре перемешивают в течение ночи. В реакционную смесь добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывают 0,1н. хлористоводородной кислотой, водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток перекристаллизуют из этилацетата-гексана с получением (2E)-N-{4-[(2,4-диоксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламида в виде желтых призматических кристаллов (132 мг, выход 37%). Температура плавления: 239-240°C.

35 Подобным же способом, как и в примере 146, получают соединения, описанные в примерах 157-158.

Пример 157

(2E)-N-{4-[(2,5-Диоксо-1-имидазолидинил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

40 Выход: 53%. Желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 249-250°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 158

(2E)-N-{4-[(2,6-Диоксо-1-пиперидинил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

45 Выход: 65%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 218-220°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 159

50 Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (1,0 г), оксалил хлорида (618 мг), тетрагидрофурана (60 мл) и N,N-диметилформамида (2 капли) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и разбавляют N,N-диметилацетамидом (50 мл). Добавляют 4-(1H-имидазол-1-илметил)анилин (844 мг) и смесь при комнатной температуре перемешивают в течение ночи. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Полученный

твёрдый продукт перекристаллизуют из ацетона-гексана с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенил]акриламида в виде бледно-желтых призматических кристаллов (1,41 г, выход 86%). Температура плавления: 213-214°C.

5 Подобным же способом, как и в примере 146, получают соединения, описанные в примерах 160-179.

Пример 160

(2E)-N-[4-(2-Амино-2-оксоэтил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

10 Выход: 46%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 253-255°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 161

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-пиразол-1-илметил)фенил]акриламид

15 Выход: 86%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 189-191°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 162

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}акриламид

20 Выход: 74%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 271-272°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 163

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)фенил]акриламид

25 Выход: 90%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 225-226°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 164

Метил 1-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]бензил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

30 Выход: 87%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 203-205°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 165

(2E)-N-(4-Ацетилфенил)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

35 Выход: 65%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 204-205°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 166

(2E)-N-[4-(Ацетиламино)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

40 Выход: 87%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 281-282°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 167

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]акриламид

45 Выход: 85%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 198-200°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 168

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-метилфенил)акриламид

Выход: 85%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 178-180°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

50 Пример 169

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[3-(гидроксиметил)фенил]акриламид

Выход: 42%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 130-

132°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 170

трет-Бутил 4-({(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензилкарбамат

5 Выход: 69%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 222-223°C (перекристаллизуют из ацетона-простого изопропилового эфира).

Пример 171

(2E)-N-{4-[(4-Этил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

10 Выход: 30%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 224-226°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 172

(2E)-N-{4-[(5,6-Диметил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

15 Выход: 74%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 279-280°C (перекристаллизуют из ацетона-метанола).

Пример 173

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенил}акриламид

20 Выход: 58%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 263-264°C (перекристаллизуют из ацетона-метанола).

Пример 174

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[гидрокси(фенил)метил]фенил}акриламид

25 Выход: 50%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 192-195°C (перекристаллизуют из этилацетата).

Пример 175

(2E)-N-(4-Бензилфенил)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

30 Выход: 28%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 226-227°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 176

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-(1H-индазол-1-илметил)фенил}акриламид

35 Выход: 71%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 146-148°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 177

(2E)-N-[4-(1H-1,2,3-Бензотриазол-1-илметил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

40 Выход: 41%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 226-227°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 178

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-(2H-индазол-2-илметил)фенил}акриламид

45 Выход: 53%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 231-232°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 179

(2E)-N-[4-(2H-1,2,3-Бензотриазол-2-илметил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

50 Выход: 50%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 222-223°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 180

Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (600 мг), оксалил хлорида (260 мкл), тетрагидрофурана (10 мл) и N,N-диметилформамида (2 капли) при комнатной температуре перемешивают в течение 3 час. Реакционную смесь концентрируют и разбавляют N,N-диметилацетамидом (10 мл). Добавляют этил 4-аминобензоат (482 мг) и смесь при комнатной температуре перемешивают в течение 3 час. Реакционную смесь выливают в 0,1н. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Полученный твердый продукт перекристаллизуют из ацетона-гексана с получением этил 4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензоата (810 мг, выход 84%) в виде бесцветных иглообразных кристаллов. Температура плавления: 202-203°C.

Подобным же способом, как и в примере 180, получают соединения, описанные в примерах 181-206.

Пример 181

(2E)-N-[4-(Аминосульфонил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 39%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 300-305°C (разложение) (перекристаллизуют из ацетона-простого изопропилового эфира).

Пример 182

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-гидроксифенил)акриламид

Выход: 65%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 259-260°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 183

4-((2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензамид

Выход: 76%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 276-278°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 184

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[2-(гидроксиметил)фенил]

акриламид

Выход: 22%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 119-120°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 185

(2E)-N-[4-(1H-Бензимидазол-1-илметил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 79%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 243-244°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 186

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[2-(1H-пиразол-1-ил)этил]фенил}акриламид

Выход: 82%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 205-206°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 187

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]фенил}акриламид

Выход: 71%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 160-162°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 188

Этил 4-[[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензил]амино}-4-оксобутаноат

Выход: 57%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 195-197°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 189

(2E)-N-{4-[(Ацетиламино)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 62%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 233-234°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 190

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}акриламид

Выход: 63%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 232-233°C (перекристаллизуют из этанола-гексана).

Пример 191

(2E)-N-{4-[(2-Этил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 56%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 237-238°C (перекристаллизуют из этанола-гексана).

Пример 192

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(4-морфолинилметил)фенил]акриламид

Выход: 75%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 202-203°C (перекристаллизуют из этанола-гексана).

Пример 193

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1-пирролидинилметил)фенил]акриламид

Выход: 25%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 192-193°C (перекристаллизуют из этанола-гексана).

Пример 194

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-илметил)фенил]акриламид

Выход: 50%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 252-253°C (перекристаллизуют из этанола-гексана).

Пример 195

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенил]акриламид

Выход: 10%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 238-239°C (перекристаллизуют из этанола-этилацетата).

Пример 196

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-илметил)фенил]акриламид

Выход: 74%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 178-179°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 197

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]акриламид

Выход: 63%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 200-201°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 198

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(2H-тетразол-2-илметил)фенил]акриламид

Выход: 83%. Бледно-желтые призматические кристаллы. Температура плавления: 210-211°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 199

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-тетразол-1-илметил)фенил]

акриламид

Выход: 78%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 233-234°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 200

5 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-{[2-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}фенил)акриламид

Выход: 38%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 229-230°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 201

10 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}акриламид

Выход: 50%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 260-261°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 202

15 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}акриламид

Выход: 57%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 202-203°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 203

20 (2E)-N-{4-[(1,1-Диоксид-4-тиоморфолинил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 73%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 237-238°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 204

25 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(метилтио)фенил]акриламид

Выход: 76%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 164-165°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 205

30 (2E)-N-(4-Бензоилфенил)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 82%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 110-112°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 206

35 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(фенилсульфонил)фенил]акриламид

Выход: 61%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 169-172°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 207

40 Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(гидроксиметил)фенил]акриламида (8,4 г), тионилхлорида (2,59 мл) и тетрагидрофурана (70 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 час. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют с получением твердого продукта (6,22 г). Смесь этого твердого продукта
45 (1,0 г), тиометоксида натрия (0,57 г) и N,N-диметилформамида (10 мл) перемешивают при 40°C в течение 14 час. Реакционную смесь выливают в 0,1н. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток подвергают колоночной
50 хроматографии на силикагеле с получением (2E)-3-{1-метил-5-[4-(метилтио)фенил]-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(метилтио)метил]фенил}акриламида в виде кристаллов (650 мг) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (2:1-1:1, объем/объем). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы.

Температура плавления: 145-146°C.

Пример 208

Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(гидроксиметил)фенил] акриламида (8,4 г), тионилхлорида (2,59 мл) и тетрагидрофурана (70 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 час. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют с получением твердого продукта (6,22 г). Смесь этого твердого продукта (300 мг), тиометоксида натрия (56,9 мг) и N,N-диметилформамида (10 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь выливают в 0,1н. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(метилтио)метил]фенил}акриламида в виде кристаллов (125 мг) из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (1:1-0:1, объем/объем). Его перекристаллизация из ацетона-гексана дает бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 165-168°C.

Подобным же способом, как и в примере 208, получают соединения, описанные в примерах 209-214.

Пример 209

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(метоксиметил)фенил]акриламид
Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 170-171°C
(перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 210

(2E)-N-{4-[(Этилтио)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил] акриламид
Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 157-158°C
(перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 211

(2E)-N-{4-[(трет-Бутилтио)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил] акриламид
Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 166-168°C
(перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 212

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(фенилтио)метил]фенил} акриламид
Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 197-198°C
(перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 213

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(1H-1,2,3-триазол-4-илтио)метил]фенил}акриламид
Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 182-183°C
(перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 214

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(1-метил-1H-тетразол-5-ил)тио]метил}фенил}акриламид
Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 150-152°C
(перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 215

Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(метилтио)метил]фенил} акриламида (600 мг), м-хлорпербензойной кислоты (387 мг) и тетрагидрофурана (50 мл) при 0°C перемешивают в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляют насыщенный

водный раствор сульфита натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и концентрируют. Полученный твердый продукт перекристаллизуют из ацетона-гексана с получением (2E)-3-(5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-
 5 пиразол-4-ил)-N-(4-((метилсульфинил)метил)фенил)акриламида (340 мг, выход 54%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 240-241°C.

Подобным же способом, как и в примере 215, получают соединения, описанные в примерах 216-221.

Пример 216

10 (2E)-N-[4-[(Этилсульфинил)метил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил] акриламид

Выход: 66%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 228-229°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

Пример 217

15 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(метилсульфинил)фенил] акриламид

Выход: 62%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 260-261°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 218

20 (2E)-N-[4-[(трет-Бутилсульфинил)метил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 33%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 242-243°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 219

25 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(фенилсульфинил)метил]фенил] акриламид

Выход: 47%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 236-237°C (перекристаллизуют из ацетона-метанола).

Пример 220

30 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-[[1-метил-1H-тетразол-5-ил)сульфинил]метил]фенил)акриламид

Выход: 66%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 179-183°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 221

35 (2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(1H-1,2,3-триазол-4-илсульфинил)метил]фенил]акриламид

Выход: 54%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 179-183°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

Пример 222

40 Смесь (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(метилтио)метил]фенил] акриламида (600 мг), м-хлорпербензойной кислоты (780 мг) и тетрагидрофурана (50 мл) при 0°C перемешивают в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляют насыщенный
 45 водный раствор сульфита натрия и смесь дополнительно перемешивают в течение 10 мин и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и концентрируют. Полученный твердый продукт перекристаллизуют из ацетона-гексана с получением (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-
 50 [(метилсульфонил)метил]фенил]акриламида (490 мг, выход 75%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 251-252°C.

Подобным же способом, как и в примере 222, получают соединения, описанные в примерах 223-227.

Пример 223

(2E)-N-{4-[(Этилсульфонил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 64%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 257-258°C (перекристаллизуют из этилацетата-гексана).

5 Пример 224

(2E)-N-{4-[(трет-Бутилсульфонил)метил]фенил}-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид

Выход: 71%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 260-261°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

10 Пример 225

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(фенилсульфонил)метил]фенил}акриламид

Выход: 66%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 223-224°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

15 Пример 226

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(1-метил-1H-тетразол-5-ил)сульфонил]метил}фенил}акриламид

Выход: 21%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 224-225°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

20 Пример 227

(2E)-3-[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-{4-[(1H-1,2,3-триазол-4-илсульфонил)метил]фенил}акриламид

Выход: 45%. Бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления: 204-206°C (перекристаллизуют из ацетона-гексана).

25 Пример 228

Смесь диэтил {3-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]бензил}фосфоната (8,0 г), гидразина гидрата (4 мл) и метанола (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 14 час. Реакционную смесь охлаждают и выпавшие кристаллы удаляют фильтрацией. Фильтрат концентрируют и к остатку добавляют 1н. водный раствор гидроксида натрия (50 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют с получением бесцветного масла (2,0 г). Смесь этого масла (310 мг), (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриловой кислоты (246 мг), 1-гидрокси-1H-1,2,3-бензотриазола гидрата (184 мг), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (230 мг) и N,N-диметилформамида (8 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 0,5н. водный раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением диэтил 3-[(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил]амино)метил]-бензилфосфоната (391 мг) в виде аморфной формы из фракции, элюируемой гексаном-этилацетатом (4:1-1:1, объем/объем).

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, т, J=7,0 Гц), 3,12 (2H, д, J=21,6 Гц), 3,76 (3H, с), 3,93-4,08 (4H, м), 4,27 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,95-6,10 (1H, м), 6,16 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,15-7,37 (9H, м), 7,76 (1H, с).

Подобным же способом, как и в примере 228, получают соединение, описанное в примере 229.

Пример 229

50 Диэтил 2-[(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил]амино)метил]бензилфосфонат получают в виде аморфной формы (357 мг).

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,28 (6H, т, J=7,0 Гц), 3,23 (2H, д, J=21,6 Гц), 3,74 (3H, с), 3,91-4,11 (4H, м), 4,52 (2H, д, J=5,4 Гц), 6,22 (1H, д, J=15,4 Гц), 7,14-7,42 (9H, м),

7,79 (1H, c), 7,89 (1H, ушир.с).

Подобным способом, как и в примере 1, получают соединения, описанные в примерах 230-231.

Пример 230

5 3-[5-(4-Хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-N-[4-(диметилфосфонометил)фенил]пропионамид

Выход: 97%. Бесцветные кристаллы.

Анализ ВЭЖХ: чистота 99,6% (время удерживания: 3,389 мин)

МС(ESI+):462(M+N)

10 Пример 231

Метил 3-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)фенил]-2-гидроксипропионат

Выход 97%. Бесцветные кристаллы.

Анализ ВЭЖХ: чистота 80% (время удерживания: 3,385 мин)

15 МС(ESI+):424(M+N)

Пример 232

Смесь метил 3-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)фенил]-2-гидроксипропионата (1,34 г), 2н. водного раствора гидроксида натрия (10 мл) и метанола (20 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 1 час.

20 Реакционную смесь выливают в 1н. водный раствор хлористоводородной кислоты (100 мл). Выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением 3-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)фенил]-2-гидроксипропионовой кислоты (800 мг, 62%) в виде бесцветных кристаллов.

25 Анализ ВЭЖХ: чистота 100% (время удерживания: 3,216 мин)

МС(ESI+):410(M+N)

Пример 233

Смесь 3-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)фенил]-2-гидроксипропионовой кислоты (409 мг), этил хлоркарбоната (324 мг),

30 триэтиламина (405 мг) и этилацетата (10 мл) перемешивают при 0°C в течение 1 час. К реакционной смеси добавляют концентрированный водный раствор аммония (10 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь

концентрируют и выпавшие твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением 2-(этоксикарбонилокси)-3-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-

35 пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)фенил]пропионамида (471 мг, 98%) в виде бесцветных кристаллов.

Анализ ВЭЖХ: чистота 94,7% (время удерживания: 3,398 мин.)

МС(ESI+):481(M+N)

Пример 234

40 Смесь этил 4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензоата (510 мг), 2н водного раствора гидроксида натрия (1,29 мл) и этанола (20 мл) при 50°C перемешивают в течение 14 час. В реакционную смесь добавляют 1н. хлористоводородную кислоту (2,6 мл) и экстрагируют смесь этилацетатом. Этилацетатный

45 слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Полученный твердый продукт перекристаллизуют из ацетона-гексана с получением 4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)-бензойной кислоты (390 мг, выход 82%) в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления: 291-292°C.

Из соединений, полученных в указанных выше примерах, соединения, имеющие 50 отличающиеся наименования, указываются далее под отличающимися наименованиями.

Пример 1

Диметил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензил]фосфонат

Пример 2

Диэтил [4-({(2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 4

5 Диметил [4-({(2E)-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 5

Диэтил [4-({(2E)-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 6

10 Диметил [4-({(2E)-3-[5-(3-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 7

15 Диэтил [4-({(2E)-3-[5-(3-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 8

Диметил [4-({(2E)-3-[5-(4-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 9

20 Диэтил [4-({(2E)-3-[5-(4-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 10

Диметил (4-({(2E)-3-(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-еноил}амино)
бензил]фосфонат

Пример 11

25 Диэтил (4-({(2E)-3-(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-еноил}амино)
бензил]фосфонат

Пример 12

30 Диметил {4-({(2E)-3-{1-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил}проп-2-
еноил}амино)бензил}фосфонат

Пример 13

Диэтил {4-({(2E)-3-{1-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил}проп-2-
еноил}амино)бензил}фосфонат

Пример 14

35 Диметил [4-({(2E)-3-[5-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 15

Диэтил [4-({(2E)-3-[5-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 16

40 Диметил [4-({(2E)-3-[5-(4-бромфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 17

45 Диэтил [4-({(2E)-3-[5-(4-бромфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}
амино)бензил]фосфонат

Пример 18

Диметил [4-({(2E)-3-[1-метил-5-(1-нафтил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензил]
фосфонат

Пример 19

50 Диэтил [4-({(2E)-3-[1-метил-5-(1-нафтил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)бензил]
фосфонат

Пример 20

Диметил [4-({(2E)-3-[5-(3-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

Пример 21

Диэтил [4-((2E)-3-[5-(3-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

5 Пример 22

Диметил [4-((2E)-3-[1-метил-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

Пример 23

Диэтил [4-((2E)-3-[1-метил-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

10 Пример 28

Диэтил [3-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

Пример 29

15 Пример 30

Диэтил [2-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

Пример 31

Дибутил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

20 Пример 32

Диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)фенил]фосфонат

Пример 33

Диэтил {2-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

25 Пример 34

амино)фенил]этил}фосфонат
Диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}амино)-3-метилбензил]фосфонат

Пример 35

30 Пример 36

Диэтил [4-((2E)-3-[1-бензил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

Пример 37

Диэтил [4-((2E)-3-[1-бензил-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

35 Пример 38

Диметил [4-((2E)-3-[1-этил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

Пример 39

Диэтил [4-((2E)-3-[1-этил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

40 Пример 40

амино)бензил]фосфонат
Диметил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

Пример 41

45 Пример 42

Диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил}

амино)бензил]фосфонат

Пример 43

Диметил {4-[(2E)-3-(5-циклогексил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-еноил]амино}

бензил}фосфонат

50 Пример 44

Диэтил (4-[(2E)-3-(5-циклогексил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-еноил]амино}

бензил}фосфонат

Пример 45

Диметил [4-((2E)-3-[5-(2-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил] фосфонат

Пример 43

Диэтил [4-((2E)-3-[5-(2-фурил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]

5 фосфонат

Пример 45

Диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)фенил](метокси)метил]фосфонат

Пример 46

10 Диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)фенил](гидрокси)метил]фосфонат

Пример 48

О-Бензил S-[4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)фенил]тиокарбонат

15 Пример 54

Диэтил [4-((2E)-3-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]фосфонат

Пример 55

Диэтил [4-((2E)-3-[4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]фосфонат

20 Пример 56

Диэтил [4-((2E)-3-[4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]фосфонат

Пример 57

25 Диэтил [4-((3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пропаноил)амино)бензил] фосфонат

Пример 58

Диметил [4-((3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пропаноил)амино)бензил] фосфонат

30 Пример 59

Диэтил [4-((3-[5-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пропаноил)амино)бензил] фосфонат

Пример 61

Диэтил [4-((2E)-3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]

35 фосфонат

Пример 62

Диметил [4-((2E)-3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]проп-2-еноил)амино)бензил] фосфонат

Пример 63

40 Диэтил [4-((3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]пропаноил)амино)бензил]фосфонат

Пример 64

Диметил [4-((3-[1-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-5-ил]пропаноил)амино)бензил]фосфонат

Пример 65

Диэтил [4-((2E)-3-[4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]

45 фосфонат

Пример 66

Диметил [4-((2E)-3-[4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]фосфонат

Пример 67

50 Диэтил [4-((3-[4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропаноил)амино)бензил] фосфонат

Пример 68

Диметил [4-((3-[4-(4-фторфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропаноил)амино)бензил]

фосфонат

Пример 69

Диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]

фосфонат

5 Пример 70

Диметил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]

фосфонат

Пример 71

Диэтил [4-((2E)-3-[4-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]

10 фосфонат

Пример 72

Диметил [4-((2E)-3-[4-(4-фторфенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил]проп-2-еноил)амино)бензил]

фосфонат

Пример 73

15 Диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]бут-2-еноил]

амино)бензил]фосфонат

Пример 74

Диэтил [4-((3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]бутаноил)амино)бензил]

фосфонат

20 Пример 75

Диэтил [4-((2Z)-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил]

амино)бензил]фосфонат

Пример 76

Диметил [4-((2Z)-3-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил]

25 амина)бензил]фосфонат

Пример 77

Диэтил [4-((2Z)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]проп-2-еноил]

амино)бензил]фосфонат

Пример 80

30 Диэтил [4-([3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропаноил]амино)бензил]фосфонат

Пример 81

Этил (4-([3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропаноил]амино)-фенил)ацетат

Пример 82

Метил 4-([3-(1,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)пропаноил]-амино)бензоат

35 Экспериментальный пример 1

Используя клетки глиомы крыс C6, оценивают действие соединения по настоящему изобретению по усилению продуцирования GDNF.

Клетки глиомы крыс C6 (ATCC) выращивают в среде Игла, модифицированной Дюльбеко (DMEM), содержащей 10% FBS (фетальной сыворотки теленка) в 75 см² колбе для культур (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.), почти полностью покрытой коллагеном типа 1, отсоединяют с помощью обработки трипсином и промывают один раз DMEM, содержащей 10% FBS.

45 Клетки после промывки разбавляют DMEM, содержащей 10% FBS, до концентрации 5×10^4 /мл и высевают по 0,3 мл/лунку, в каждую лунку 48 луночной чашки для культур (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.), покрытой коллагеном типа 1. Через 3 дня культуру в чашке для культур помещают в среду DMEM, содержащую 1% BSA (бычьего сывороточного альбумина, Sigma), в которую добавлены различные концентрации исследуемого соединения, и дополнительно культивируют в течение 2 дней. Супернатант культуры отделяют и хранят при -80°C до измерений GDNF.

50 Содержание GDNF в супернатанте культуры измеряют с помощью следующего способа ELISA.

Антитела анти-GDNF (MAB212, R&D) разбавляют TBS (Трис физиологическим буферным солевым раствором: 25 ммоль/л Трис-HCl (pH 8,0), 150 ммоль/л NaCl) до

концентрации 2 мкг/мл и распределяют по 0,1 мл/лунку в каждую лунку 96-луночного планшета для иммуноферментного анализа. 96-луночный планшет для иммуноферментного анализа инкубируют в течение ночи при 4°C и промывают один раз TBS, содержащим Tween 20, при концентрации 0,05% (далее сокращенно упоминается как TBST). Блокирующий раствор (TBS, содержащий 1% BSA и 5% сахарозы) добавляют по 0,2 мл/лунку в каждую лунку, после промывки, и инкубируют планшет при комнатной температуре в течение 1 час, после чего каждую лунку дважды промывают TBST. Супернатант (0,1 мл) культуры указанных выше клеток С6 добавляют в каждую лунку после промывки и планшет инкубируют при комнатной температуре в течение 3 час, после чего лунки промывают 5 раз TBST. 500-кратно разбавленные антитела анти-GDNF (G2791, Promega) добавляют по 0,1 мл в каждую лунку, после промывки, инкубируют при комнатной температуре в течение 2 час и промывают 5 раз TBST. 5000-кратно разбавленные антитела против IgY цыпленка, меченные пероксидазой хрена (G1351, Promega), добавляют по 0,1 мл/лунку в каждую лунку, после промывки, инкубируют при комнатной температуре в течение 2 час и промывают 5 раз TBST. Раствор субстрата (раствор субстрата TMB, BIO-RAD) добавляют по 0,1 мл/лунку в каждую лунку, после промывки, и дают возможность для проявления цвета при комнатной температуре в течение 8 мин. Для прекращения реакции добавляют по 0,1 мл 1 моль/л фосфорной кислоты в каждую лунку, при реакции проявления цвета. Измеряют коэффициент поглощения реакционного раствора на длине волны 450 нм.

Таким же способом, как и выше, за исключением того, что исследуемое соединение не используется, осуществляют способ ELISA, и это используется в качестве контрольной группы.

С использованием различных концентраций GDNF (Promega) осуществляют способ ELISA таким же образом, как и выше, и приготавливают стандартную линию образцов.

Из указанного выше коэффициента поглощения и стандартной линии образцов вычисляют содержание GDNF в образце, и концентрацию (EC_{50}), которая вызывает 50% увеличение GDNF по сравнению с контрольной группой, вычисляют по линейной регрессии. Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1	
Номер примера	Значение EC_{50} (мкмоль/л)
1	0,2
2	0,4
5	1,0
9	2,5
11	0,9
27	0,5
49	1,6
50	0,4
60	0,8
61	0,4
71	1,7
91	0,49
110	0,31
121	0,18
140	0,22
147	0,46
149	0,51
159	0,12
161	0,13
163	0,19
185	0,3
190	0,59
192	0,54
193	0,16
195	0,12
222	0,12

Как показано в таблице 1, соединение по настоящему изобретению имеет действие по усилению продуцирования GDNF.

Экспериментальный пример 2

С использованием клеток PC12 оценивают нейропротекторное действие соединения по настоящему изобретению.

Клетки PC12 предварительно культивируют в течение одного дня в растворе для культур DMEM (среде Игла, модифицированной Дюльбеко), содержащем 10% FCS (фетальной сыворотки теленка), в инкубаторе, при 37°C, 5% CO₂, и высевают, по 5×10³/лунку, в 24-луночный планшет (Falcon), в такую же среду. После того, как клетки прилипнут к нижней поверхности, культуру заменяют раствором для культур DMEM, содержащим 0,5% FCS и 2 нг/мл NGF (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). После культивирования в течение ночи добавляют исследуемое соединение при концентрации 0,3-3,0 мкмоль/л и клетки культивируют в течение еще двух дней. К культивируемым клеткам добавляют глютаральдегид, до конечной концентрации 2%, и клетки фиксируются в течение 1 час., после чего их окрашивают с помощью Diff-Quick (International Reagents Corporation). Клетки промывают, сушат воздухом и наблюдают под микроскопом.

В результате клетки, обработанные соединениями примера 2, примера 49, примера 60, примера 110, примера 149, примера 159, примера 161, примера 185, примера 192, примера 222 и примера 223, демонстрируют улучшенное образование нейритной сети, что демонстрирует, что эти соединения обладают нейропротекторным действием.

Пример приготовления 1 (получение капсулы)

1) соединение примера 1	30 мг
2) мелкодисперсный порошок целлюлозы	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магния	1 мг
Всего	60 мг

1), 2), 3) и 4) смешивают и заполняют в желатиновые капсулы.

Пример приготовления 2 (получение таблетки)

1) соединение примера 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурузный крахмал	15 г
4) кальций карбоксиметилцеллюлоза	44 г
5) стеарат магния	1 г
1000 таблеток всего	140 г

Общее количество 1), 2) и 3), и 30 г 4) замешивают с водой и после сушки в вакууме гранулируют. Гранулы смешивают с 14 г 4) и 1 г 5) и прессуют с помощью машины для таблетирования. Таким образом, получают 1000 таблеток, содержащих 30 мг соединения примера 1 на одну таблетку.

Промышленное применение

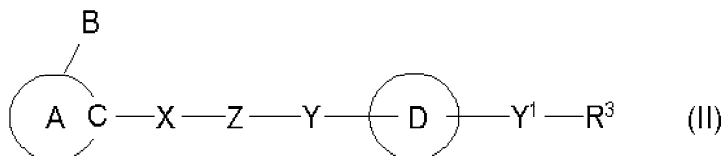
Соединение по настоящему изобретению имеет превосходное действие по усилению продуцирования или секреции нейротрофического фактора и может быть использовано для профилактики или лечения невропатии и тому подобное.

Эта заявка основана на заявке на патент № 2002-320153, поданной в Японии, все содержание которой, тем самым, включено в качестве ссылки.

Ссылки, цитируемые здесь, включая патенты и заявки на патенты, включены здесь во всей их полноте, в качестве ссылок, в том объеме, в котором они здесь описаны.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой



где кольцо A представляет имидазол, пиразол, тиадiazол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя выбранные из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила;

B представляет собой

(1) C₁₋₁₀алкил,

(2) C₃₋₁₀циклоалкил,

(3) C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями) выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, C₁₋₆алкокси и атома галогена, или

(4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

X представляет собой C₁₋₈алкилен или C₂₋₈алкенилен;

Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, и атом углерода в -CONR²- связан с X и атом азота в -CONR² связан с Y);

Y представляет собой связь или C₁₋₈алкилен;

Y¹ представляет собой связь или C₁₋₈алкилен;

D представляет собой бензольное кольцо, необязательно имеющее, кроме того, заместитель (заместители) выбранный из C₁₋₆алкила;

R³ представляет собой

(A) ацильную группу, выбранную из

(a) карбоксильной группы;

(b) C₁₋₆алкокси-карбонильной группы;

(c) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

(d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

(e) моно- или ди-C₁₋₆алкилкарбамоила;

(f) сульфомоильной группы;

(g) C₁₋₆алкилсульфинильной группы необязательно замещенной триазилилом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой (группами);

(h) C₁₋₆алкилсульфонильной группы, необязательно замещенной триазилилом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой (группами);

(i) C₁₋₆алкил-карбонильной группы;

(j) бензоила;

(k) фенилсульфинила;

(l) 5- или 6-членный ароматического гетероциклилсульфинила, выбранного из триазилилсульфинила и тетразолилсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(m) фенилсульфонила; и

(n) 5- или 6-членный ароматического гетероциклилсульфонила, выбранного из триазилилсульфонила и тетразолилсульфонила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами); или

(B) гетероциклическую группу, выбранную из

(o) 5- или 6-членный ароматической гетероциклической группы, выбранной из тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила,

тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями), выбранными из C₁₋₆алкила, гидроксид-C₁₋₆алкила, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C₁₋₆ алкокси-карбонильной группы;

(p) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из

бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(q) 5- или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из морфолинила, пирролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила,

5 оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(r) тетрагидробензотиазолила;
или его соль.

2. Соединение по п.1, в котором А, представляет собой пиразольное кольцо,
10 необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила.

3. Соединение по п.1, в котором В представляет собой

(1) C₆₋₁₀арильную группу, необязательно замещенную заместителем(заместителями),
выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами
15 галогена, C₁₋₆алкокси и атом галогена или

(2) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила.

4. Соединение по п.1, в котором Y представляет собой связь или C₁₋₄алкилен.

5. Соединение по п.1, в котором Y¹ представляет собой связь или C₁₋₄алкилен.

20 6. Соединение, которое представляет собой диэтил [4-((2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]бензил]фосфонат или его соль.

7. Соединение, которое представляет собой (2E)-N-[4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид или его соль.

8. Соединение (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенил]акриламид или его соль.

9. Соединение, которое представляет собой (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(1H-пиразол-1-илметил)фенил]акриламид или его соль.

10. Соединение, которое представляет собой диэтил [4-((2E)-3-[1-метил-5-(2-тиенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноил)амино]бензил]фосфонат или его соль.

30 11. Соединение, которое представляет собой (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(3-метил-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил)метил]фенил]акриламид или его соль.

12. Соединение, которое представляет собой (2E)-N-[4-(1H-бензимидазол-1-илметил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид или его соль.

35 13. Соединение, которое представляет собой (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[(метилсульфонил)метил]фенил]акриламид или его соль.

14. Соединение, которое представляет собой (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-[гидрокси(2-пиридирил)метил]фенил]акриламид или его соль.

40 15. Соединение, которое представляет собой (2E)-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[4-(4-морфолинилметил)фенил]акриламид или его соль.

16. Соединение, которое представляет собой (2E)-N-[4-[(этилсульфонил)метил]фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]акриламид или его соль.

17. Фармацевтическое средство, для профилактики и лечения невропатии, содержащее соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

45 18. Фармацевтическое средство по п.17 где невропатия выбрана из диабетической невропатии.

19. Фармацевтическое средство для усиления продукции или секреции нейротрофического фактора, которое содержит соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

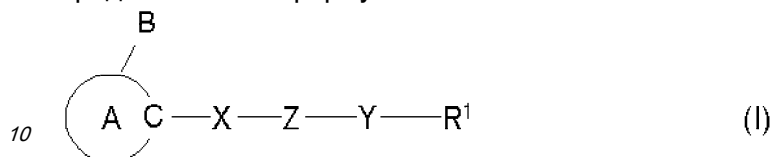
50 20. Фармацевтическое средство для облегчения боли, которое содержит соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Фармацевтическое средство для защиты нерва, которое содержит соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

22. Фармацевтическое средство, для профилактики и лечения невропатической боли, содержащее соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Фармацевтическое средство по п.22, где невропатическая боль представляет собой постгерпетическую невралгию.

5 24. Средство профилактики или лечения невропатии, которое содержит соединение, представленное формулой



где кольцо А представляет имидазол, пиразол, тиадиазол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя выбранные из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила;

В представляет собой

- 15 (1) C₁₋₁₀алкил,
(2) C₃₋₁₀циклоалкил,
(3) C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и атома галогена, или
20 (4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

X представляет собой C₁₋₈алкилен или C₂₋₈алкенилен;

Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, и атом углерода в -CONR²- связан с X и атом азота в -CONR² связан с Y);

25 Y представляет собой связь или C₁₋₈алкилен; и

R¹ представляет собой

(I) оксодигидробензоксазол, необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой (группами); или

(II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и)

30 из

(1) C₁₋₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из

(а) карбоксильной группы;

(b) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

35 (с) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

(d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

(е) моно-или ди-C₁₋₆алкил-карбамоильной группы;

40 (f) C₁₋₆алкилсульфинильной группы;

(g) C₁₋₆алкилсульфонильной группы;

(h) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(i) фенилсульфинила;

(j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфинила, выбранного из

45 триазилилсульфинила и тетразилилсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(к) фенилсульфонила;

(l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфонила, выбранного из триазилилсульфонила и тетразилилсульфонила, необязательно

50 замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями)

выбранными из C₁₋₆алкильной группы, гидроксi-C₁₋₆алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C₁₋₆алкокси-карбонильной группы;

(n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно

5 замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(o) 5-или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из морфолинила, пирролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила, оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

10 (p) тетрагидробензотиазолила;

(q) гидроксi;

(r) C₁₋₆алкокси группы;

(s) C₁₋₆алкилтио группы;

(t) амина, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными

15 из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно

замещенной C₁₋₆алкоксикарбонильной группой), C₁₋₆алкоксикарбонильной группы и бензоила;

(u) фенила;

(v) фенилтио;

20 (w) 5-членной ароматической гетероциклотии группы, выбранной из триазиолитио группы и тетразолиитио группы, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(x) C₁₋₆алкоксикарбонилокси группы;

(2) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоно группы;

25 (3) карбоксильной группы;

(4) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(5) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(6) C₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазиолом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

30 (7) C₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазиолом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

(8) карбамоильной группы;

(9) сульфоамойльной группы;

(10) бензоила;

35 (11) фенилсульфонила;

(12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и пиразолила;

(13) бензилоксикарбонилтио;

40 (14) C₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

(15) C₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

45 (16) C₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

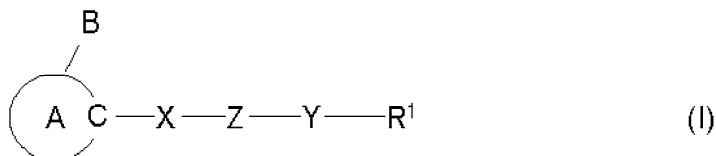
(17)гидроксi;

и его солей.

25. Средство по п.24, где невропатия представляет собой диабетическую невропатию.

26. Средство для усиления продуцирования или секреции нейротрофического фактора,

50 которое содержит соединение формулы



где кольцо A представляет имидазол, пиразол, тиадиазол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя выбранные из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила;

B представляет собой

(1) C₁₋₁₀алкил,

(2) C₃₋₁₀циклоалкил,

(3) C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и атома галогена, или

(4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

X представляет собой C₁₋₈алкилен или C₂₋₈алкенилен;

Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, и атом углерода в -CONR²- связан с X и атом азота в -CONR² связан с Y);

Y представляет собой связь или C₁₋₈алкилен; и

R¹ представляет собой

(I) оксидигидробензоксазол, необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой (группами); или

(II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и) из

(1) C₁₋₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) карбоксильной группы;

(b) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(c) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

(d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

(e) моно- или ди-C₁₋₆алкил-карбамоильной группы;

(f) C₁₋₆алкилсульфинильной группы;

(g) C₁₋₆алкилсульфонильной группы;

(h) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(i) фенилсульфинила;

(j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклилсульфинила, выбранного из триазилилсульфинила и тетразилилсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(k) фенилсульфонила;

(l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклилсульфонила, выбранного из триазилилсульфонила и тетразилилсульфонила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями) выбранными из C₁₋₆алкильной группы, гидроксид-C₁₋₆алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C₁₋₆алкокси-карбонильной группы;

(n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(o) 5- или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из

морфолинила, пиролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила, оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(p) тетрагидробензотиазолила;

5 (q) гидрокси;

(r) C₁₋₆алкокси группы;

(s) C₁₋₆алкилтио группы;

(t) amino, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно

10 замещенной C₁₋₆алкоксикарбонильной группой), C₁₋₆алкоксикарбонильной группы и бензоила;

(u) фенила;

(v) фенилтио;

(w) 5-членной ароматической гетероциклотио группы, выбранной из триазиолитио

15 группы и тетразолилтио группы, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(x) C₁₋₆алкоксикарбониллокси группы;

(2) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоно группы;

(3) карбоксильной группы;

20 (4) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(5) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(6) C₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазиолом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

(7) C₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазиолом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

25 (8) карбамоильной группы;

(9) сульфамойльной группы;

(10) бензоила;

(11) фенилсульфонила;

30 (12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и пиразолила;

(13) бензилоксикарбонилтио;

(14) C₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

35 (15) C₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

(16) C₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

40 (17) гидрокси;

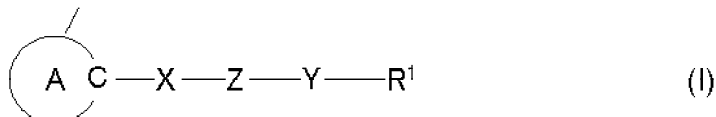
и его солей.

27. Средство для ослабления боли, содержащее соединение по п.1, или его соль.

28. Нейропротекторное средство, содержащее соединение, представленное формулой

В

45



где кольцо А представляет имидазол, пиразол, тиадиазол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя выбранные из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила;

50 В представляет собой

(1) C₁₋₁₀алкил,

(2) C₃₋₁₀циклоалкил,

(3) C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными

из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и атома галогена, или

(4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

5 X представляет собой C₁₋₈алкилен или C₂₋₈алкенилен;

Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, и атом углерода в -CONR²- связан с X и атом азота в -CONR² связан с Y);

Y представляет собой связь или C₁₋₈алкилен; и

R¹ представляет собой

10 (I) оксодигидробензоксазол, необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой (группами); или

(II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и) из

(1) C₁₋₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями,

15 выбранными из

(a) карбоксильной группы;

(b) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(c) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

20 (d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

(e) моно- или ди-C₁₋₆алкил-карбамоильной группы;

(f) C₁₋₆алкилсульфинильной группы;

(g) C₁₋₆алкилсульфонильной группы;

25 (h) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(i) фенилсульфинила;

(j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфинила, выбранного из триазиолсульфинила и тетразиолсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

30 (k) фенилсульфонила;

(l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфонила, выбранного из триазиолсульфонила и тетразиолсульфонила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

35 (m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями) выбранными из C₁₋₆алкильной группы, гидрокси-C₁₋₆алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C₁₋₆алкокси-карбонильной группы;

40 (n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(o) 5- или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из морфолинила, пирролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила, оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

45 (p) тетрагидробензотиазолила;

(q) гидрокси;

(r) C₁₋₆алкокси группы;

(s) C₁₋₆алкилтио группы;

50 (t) amino, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно замещенной C₁₋₆алкоксикарбонильной группой), C₁₋₆алкоксикарбонильной группы и бензоила;

(u) фенила;

(v) фенилтио;

(w) 5-членной ароматической гетероциклотии группы, выбранной из триазиолитии группы и тетразолиитии группы, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной

5 группой(группами);

(x) C₁₋₆алкоксикарбонилокси группы;

(2) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоно группы;

(3) карбоксильной группы;

(4) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

10 (5) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(6) C₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазиолом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

(7) C₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазиолом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

15 (8) карбамоильной группы;

(9) сульфоамойльной группы;

(10) бензоила;

(11) фенилсульфонила;

(12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и пиразолила;

(13) бензилоксикарбонилтио;

(14) C₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

25 (15) C₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

(16) C₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

(17) гидрокс;

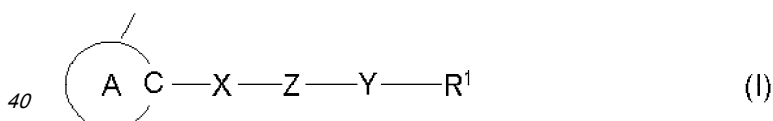
30 и его солей.

29. Средство для профилактики и лечения невропатической боли, которое содержит соединение по п.1 или его соль.

30. Средство по п.29, где невропатическая боль представляет собой постгерпетическую невралгию.

35 31. Способ профилактики или лечения невропатии у млекопитающего, который включает введение соединения, представленного формулой

B



где кольцо A представляет имидазол, пиразол, тиадиазол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя, выбранные из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила;

B представляет собой

45 (1) C₁₋₁₀алкил,

(2) C₃₋₁₀циклоалкил,

(3) C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и атома галогена, или

50 (4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

X представляет собой C₁₋₈алкилен или C₁₋₈алкенилен;

Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, и

атом углерода в -CONR²- связан с X и атом азота в -CONR² связан с Y);

Y представляет собой связь или C₁₋₈алкилен; и

R¹ представляет собой

(I) оксодигидробензоксазол, необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой (группами); или

(II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и) из

(1) C₁₋₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) карбоксильной группы;

(b) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(c) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

(d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

(e) моно- или ди-C₁₋₆алкил-карбамоильной группы;

(f) C₁₋₆алкилсульфинильной группы;

(g) C₁₋₆алкилсульфонильной группы;

(h) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(i) фенилсульфинила;

(j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфинила, выбранного из триазилилсульфинила и тетразилилсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(k) фенилсульфонила;

(l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфонила, выбранного из триазилилсульфонила и тетразилилсульфонила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями) выбранными из C₁₋₆алкильной группы, гидроксид-C₁₋₆алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C₁₋₆алкокси-карбонильной группы;

(n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(o) 5-или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из морфолинила, пирролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила, оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и диоксидотиморфолинила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(p) тетрагидробензотиазолила;

(q) гидрокси;

(r) C₁₋₆алкокси группы;

(s) C₁₋₆алкилтио группы;

(t) амина, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно замещенной C₁₋₆алкоксикарбонильной группой), C₁₋₆алкоксикарбонильной группы и бензоила;

(u) фенила;

(v) фенилтио;

(w) 5-членной ароматической гетероциклтио группы, выбранной из триазилиптио группы и тетразилиптио группы, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(x) C₁₋₆алкоксикарбонилокси группы;

(2) (моно- или ди-С₁₋₆алкил)фосфоно группы;

(3) карбоксильной группы;

(4) С₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(5) С₁₋₆алкилкарбонильной группы;

5 (6) С₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазилом, необязательно замещенным С₁₋₆алкильной группой(группами);

(7) С₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазилом, необязательно замещенным С₁₋₆алкильной группой(группами);

(8) карбамоильной группы;

10 (9) сульфоамойльной группы;

(10) бензоила;

(11) фенилсульфонила;

(12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и пиразолила;

15 (13) бензилоксикарбонилтио;

(14) С₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена С₁₋₆алкильной группой(группами));

20 (15) С₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена С₁₋₆алкильной группой(группами));

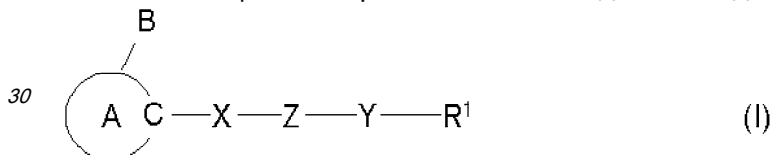
(16) С₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

(17) гидроксид;

и его солей.

25 32. Способ по п.31, где невропатия представляет собой диабетическую невропатию.

33. Способ усиления продуцирования или секреции нейротрофического фактора у млекопитающего, который включает введение соединения, представленного формулой



где кольцо А представляет имидазол, пиразол, тиадиазол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя выбранные из С₁₋₁₀алкила, фенила и бензила;

35 В представляет собой

(1) С₁₋₁₀алкил,

(2) С₃₋₁₀циклоалкил,

(3) С₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными из С₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆алкилтио и атома галогена, или

40 (4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

Х представляет собой С₁₋₈алкилен или С₂₋₈алкенилен;

45 Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или С₁₋₆алкил, и атом углерода в -CONR²- связан с Х и атом азота в -CONR² связан с Y);

Y представляет собой связь или С₁₋₈алкилен; и

R¹ представляет собой

(I) оксидигидробензоксазол, необязательно замещенный С₁₋₆алкильной группой (группами); или

50 (II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и) из

(1) С₁₋₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из

- (a) карбоксильной группы;
- (b) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;
- (c) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;
- (d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);
- (e) моно- или ди-C₁₋₆алкил-карбамоильной группы;
- (f) C₁₋₆алкилсульфинильной группы;
- (g) C₁₋₆алкилсульфонильной группы;
- (h) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;
- (i) фенилсульфинила;
- (j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклилсульфинила, выбранного из триазилилсульфинила и тетразилилсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (k) фенилсульфонила;
- (l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклилсульфонила, выбранного из триазилилсульфонила и тетразилилсульфонила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями) выбранными из C₁₋₆алкильной группы, гидроксi-C₁₋₆алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C₁₋₆алкокси-карбонильной группы;
- (n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (o) 5-или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из морфолинила, пирролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила, оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (p) тетрагидробензотиазолила;
- (q)гидрокси;
- (r) C₁₋₆алкокси группы;
- (s) C₁₋₆алкилтио группы;
- (t) amino, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно замещенной C₁₋₆алкоксикарбонильной группой), C₁₋₆алкоксикарбонильной группы и бензоила;
- (u) фенила;
- (v) фенилтио;
- (w) 5-членной ароматической гетероциклотио группы, выбранной из триазилилтио группы и тетразилилтио группы, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (x) C₁₋₆алкоксикарбонилокси группы;
- (2) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоно группы;
- (3) карбоксильной группы;
- (4) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;
- (5) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;
- (6) C₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазилилом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (7) C₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазилилом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (8) карбамоильной группы;

- (9) сульфамойльной группы;
 (10) бензоила;
 (11) фенилсульфонила;
 (12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и

5 пиразолила;

- (13) бензилоксикарбонилтио;

(14) C₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

10 (15) C₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

- (16) C₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

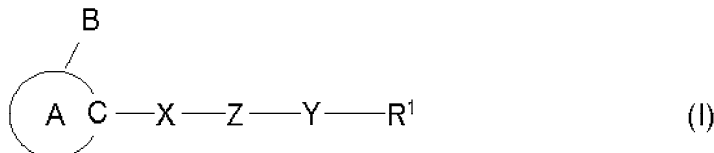
- (17) гидрокс;

15 и его солей.

34. Способ ослабления боли у млекопитающего, который включает введение соединения по п.1 или его соли упомянутому млекопитающему.

35. Способ защиты нерва у млекопитающего, который включает введение соединения, представленного формулой

20



25 где кольцо А представляет имидазол, пиразол, тиадиазол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя выбранные из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила;

В представляет собой

- (1) C₁₋₁₀алкил,

- (2) C₃₋₁₀циклоалкил,

30 (3) C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и атома галогена, или

(4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

35 X представляет собой C₁₋₈алкилен или C₂₋₈алкенилен;

Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, и атом углерода в -CONR²- связан с X и атом азота в -CONR² связан с Y);

Y представляет собой связь или C₁₋₈алкилен; и

R¹ представляет собой

40 (I) оксодигидробензоксазол, необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой (группами); или

(II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и) из

- (1) C₁₋₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями,

45 выбранными из

- (a) карбоксильной группы;

- (b) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(c) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

50 (d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

- (e) моно-или ди-C₁₋₆алкил-карбамоильной группы;

- (f) C₁₋₆алкилсульфинильной группы;

- (g) C₁₋₆алкилсульфонильной группы;
- (h) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;
- (i) фенилсульфинила;
- (j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклилсульфинила, выбранного из
- 5 триазилилсульфинила и тетразилилсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (k) фенилсульфонила;
- (l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклилсульфонила, выбранного из
- 10 триазилилсульфонила и тетразилилсульфонила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из
- тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила,
- тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями)
- выбранными из C₁₋₆алкильной группы, гидроксi-C₁₋₆алкильной группы, карбоксильной
- 15 группы, карбамоильной группы и C₁₋₆алкокси-карбонильной группы;
- (n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из
- бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно
- замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (o) 5- или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из
- 20 морфолинила, пирролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила,
- оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и
- диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (p) тетрагидробензотиазолила;
- (q) гидроксi;
- 25 (r) C₁₋₆алкокси группы;
- (s) C₁₋₆алкилтио группы;
- (t) amino, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными
- из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно
- замещенной C₁₋₆алкоксикарбонильной группой), C₁₋₆алкоксикарбонильной группы и
- 30 бензоила;
- (u) фенила;
- (v) фенилтио;
- (w) 5-членной ароматической гетероциклотио группы, выбранной из триазилилтио
- группы и тетразилилтио группы, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной
- 35 группой(группами);
- (x) C₁₋₆алкоксикарбонилокси группы;
- (2) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоно группы;
- (3) карбоксильной группы;
- (4) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;
- 40 (5) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;
- (6) C₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазилилом, необязательно
- замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);
- (7) C₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазилилом, необязательно
- замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);
- 45 (8) карбамоильной группы;
- (9) сульфамоильной группы;
- (10) бензоила;
- (11) фенилсульфонила;
- (12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и
- 50 пиразолила;
- (13) бензилоксикарбонилтио;
- (14) C₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической
- гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая

группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

(15) C₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

5 (16) C₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

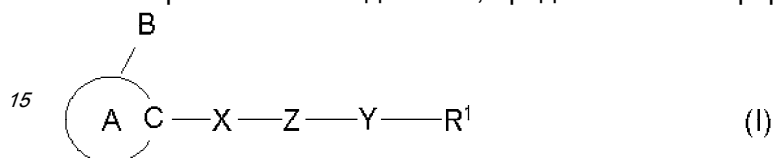
(17) гидроксид;

и его солей.

36. Способ профилактики и лечения невропатической боли у млекопитающих, который включает введение соединения по п.1 или его соли упомянутому млекопитающему.

10 37. Способ по 36, где невропатическая боль представляет собой постгерпетическую невралгию.

38. Применение соединения, представленного формулой



в котором кольцо А представляет имидазол, пиразол, тиадiazол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя, выбранные из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила; В представляет собой

20 (1) C₁₋₁₀алкил,

(2) C₃₋₁₀циклоалкил,

(3) C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов

25 галогена, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и атома галогена, или

(4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

Х представляет собой C₁₋₈алкилен или C₂₋₈алкенилен;

30 Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, и атом углерода в -CONR²- связан с Х и атом азота в -CONR² связан с Y);

Y представляет собой связь или C₁₋₈алкилен; и

R¹ представляет собой

(I) оксидигидробензоксазол, необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой (группами); или

35 (II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и) из

(1) C₁₋₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из

(а) карбоксильной группы;

40 (b) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(c) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

(d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

45 (e) моно- или ди-C₁₋₆алкил-карбамоильной группы;

(f) C₁₋₆алкилсульфинильной группы;

(g) C₁₋₆алкилсульфонильной группы;

(h) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(i) фенилсульфинила;

50 (j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклилсульфинила, выбранного из триазилилсульфинила и тетразолилсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(k) фенилсульфонила;

(l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклизсульфонила, выбранного из триазилилсульфонила и тетразилилсульфонила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

5 (m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями) выбранными из C₁₋₆алкильной группы, гидрокси-C₁₋₆алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C₁₋₆алкокси-карбонильной группы;

10 (n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(o) 5- или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из морфолинила, пиролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила, оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и
15 диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(p) тетрагидробензотиазолила;

(q) гидрокси;

(r) C₁₋₆алкокси группы;

(s) C₁₋₆алкилтио группы;

20 (t) amino, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно замещенной C₁₋₆алкоксикарбонильной группой), C₁₋₆алкоксикарбонильной группы и бензоила;

(u) фенила;

25 (v) фенилтио;

(w) 5-членной ароматической гетероциклотио группы, выбранной из триазилиотио группы и тетразилиотио группы, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(x) C₁₋₆алкоксикарбонилокси группы;

30 (2) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоно группы;

(3) карбоксильной группы;

(4) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(5) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

35 (6) C₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазилилом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

(7) C₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазилилом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

(8) карбамоильной группы;

(9) сульфоамойльной группы;

40 (10) бензоила;

(11) фенилсульфонила;

(12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и пиразолила;

(13)бензилоксикарбонилтио;

45 (14) C₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

(15) C₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

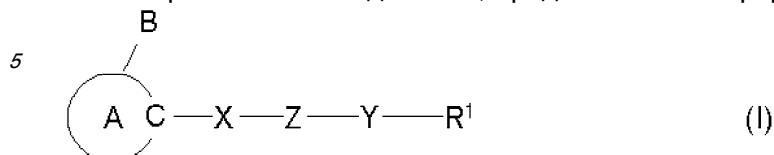
50 (16) C₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

(17)гидрокси;

и его солей для получения средства для профилактики или лечения невропатии.

39. Применение по п.38, где невропатия представляет собой диабетическую невропатию.

40. Применение соединения, представленного формулой



10 в котором кольцо A представляет имидазол, пиразол, тиадиазол или триазол, которые могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя выбранные из C₁₋₁₀алкила, фенила и бензила;

B представляет собой

(1) C₁₋₁₀алкил,

(2) C₃₋₁₀циклоалкил,

15 (3) C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и атома галогена, или

(4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

X представляет собой C₁₋₈алкилен или C₂₋₈алкенилен;

20 Z представляет собой -CONR²- (R² представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, и атом углерода в -CONR²- связан с X и атом азота в -CONR² связан с Y);

Y представляет собой связь или C₁₋₈алкилен; и

R¹ представляет собой

25 (I) оксидигидробензоксазол, необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой (группами); или

(II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и) из

(1) C₁₋₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из

30 (a) карбоксильной группы;

(b) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(c) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C₁₋₆алкильной группой(группами)) вместе с соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

35 (d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

(e) моно-или ди-C₁₋₆алкил-карбамоильной группы;

(f) C₁₋₆алкилсульфинильной группы;

(g) C₁₋₆алкилсульфонильной группы;

(h) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

40 (i) фенилсульфинила;

(j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфинила, выбранного из триазиолсульфинила и тетразиолсульфинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(k) фенилсульфонила;

45 (l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфонила, выбранного из триазиолсульфонила и тетразиолсульфонила, необязательно замещенного C₁₋₆алкильной группой(группами);

(m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, триазолила,

50 тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями) выбранными из C₁₋₆алкильной группы, гидроксид-C₁₋₆алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из

бензимидазолила, бензпиразолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно замещенной С₁₋₆алкильной группой(группами);

(о) 5-или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из морфолинила, пирролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила,

5 оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной С₁₋₆алкильной группой(группами);

(р) тетрагидробензотиазолила;

(q)гидрокси;

(r) С₁₋₆алкокси группы;

10 (s) С₁₋₆алкилтио группы;

(t) amino, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из С₁₋₆алкила, С₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно замещенной С₁₋₆алкоксикарбонильной группой), С₁₋₆алкоксикарбонильной группы и бензоила;

15 (u) фенила;

(v) фенилтио;

(w) 5-членной ароматической гетероциклотии группы, выбранной из триазиолитии группы и тетразиолитии группы, необязательно замещенной С₁₋₆алкильной группой(группами);

20 (x) С₁₋₆алкоксикарбонилокси группы;

(2) (моно- или ди-С₁₋₆алкил)фосфоно группы;

(3) карбоксильной группы;

(4) С₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(5) С₁₋₆алкилкарбонильной группы;

25 (6) С₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазиолом, необязательно замещенным С₁₋₆алкильной группой(группами);

(7) С₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазиолом, необязательно замещенным С₁₋₆алкильной группой(группами);

(8) карбамоильной группы;

30 (9) сульфамойльной группы;

(10) бензоила;

(11) фенилсульфонила;

(12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и пиразолила;

35 (13) бензилоксикарбонилтио;

(14) С₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена С₁₋₆алкильной группой(группами));

(15) С₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена С₁₋₆алкильной группой(группами));

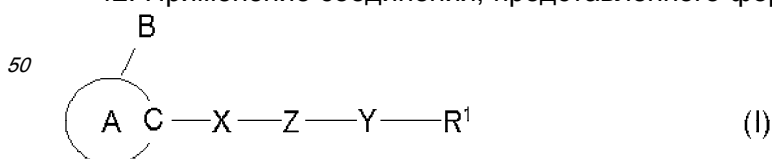
(16) С₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

(17) гидрокси;

и его солей для получения средства для усиления продуцирования или секреции нейротрофического фактора.

45 41. Применение соединения по п.1 или его соли для производства средства для ослабления боли.

42. Применение соединения, представленного формулой



в котором кольцо А представляет имидазол, пиразол, тиадиазол или триазол, которые

могут, кроме того, иметь 1 или 2 заместителя выбранные из C_{1-10} алкила, фенила и бензила;

В представляет собой

(1) C_{1-10} алкил,

(2) C_{3-10} циклоалкил,

5 (3) C_{6-10} арил, необязательно замещенный заместителем(заместителями), выбранными из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио и атома галогена, или

(4) 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фурила, тиенила и пиридила;

10 X представляет собой C_{1-8} алкилен или C_{2-8} алкенилен;

Z представляет собой $-CONR^2-$ (R^2 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, и атом углерода в $-CONR^2-$ связан с X и атом азота в $-CONR^2$ связан с Y);

Y представляет собой связь или C_{1-8} алкилен; и

R^1 представляет собой

15 (I) оксодигидробензоксазол, необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой (группами); или

(II) бензол, необязательно замещенный заместителем (заместителями), выбранным(и) из

(1) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, 20 выбранными из

(a) карбоксильной группы;

(b) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы;

(c) (моно- или ди- C_{1-6} алкил)фосфоновой группы, необязательно образующей 6-7-членный цикл (необязательно замещенный C_{1-6} алкильной группой(группами)) вместе с 25 соседним кислород замещенным атомом фосфора и двумя атомами кислорода;

(d) карбамоильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами);

(e) моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильной группы;

(f) C_{1-6} алкилсульфинильной группы;

(g) C_{1-6} алкилсульфонильной группы;

30 (h) C_{1-6} алкилкарбонильной группы;

(i) фенилсульфинила;

(j) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфинила, выбранного из триазиолсульфинила и тетразиолсульфинила, необязательно замещенного C_{1-6} алкильной группой(группами);

35 (k) фенилсульфонила;

(l) 5- или 6-членного ароматического гетероциклсульфонила, выбранного из триазиолсульфонила и тетразиолсульфонила, необязательно замещенного C_{1-6} алкильной группой(группами);

(m) 5- или 6-членного ароматической гетероциклической группы, выбранной из 40 тиазолила, оксазолила, имидазолила, пирозолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила и пиридила, необязательно замещенной заместителем (заместителями) выбранными из C_{1-6} алкильной группы, гидрокси- C_{1-6} алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и C_{1-6} алкокси-карбонильной группы;

(n) ароматической конденсированной гетероциклической группы, выбранной из 45 бензимидазолила, бензпирозолила, бензоксазолила и бензтриазолила, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой(группами);

(o) 5-или 6-членный неароматической гетероциклической группы, выбранной из морфолинила, пирролидинила, диоксотиазолидинила, диоксооксазолидинила, оксодигидрооксадиазолила, диоксоимидазолидинила, диоксопиперидинила и

50 диоксидотиоморфолинила, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой(группами);

(p) тетрагидробензотиазолила;

(q)гидрокси;

(r) C_{1-6} алкокси группы;

(s) C₁₋₆алкилтио группы;

(t) амино, необязательно моно- или дизамещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонильной группы (необязательно замещенной C₁₋₆алкоксикарбонильной группой), C₁₋₆алкоксикарбонильной группы и бензоила;

(u) фенила;

(v) фенилтио;

(w) 5-членной ароматической гетероциклоттио группы, выбранной из триазиолиттио группы и тетразолилтио группы, необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой(группами);

(x) C₁₋₆алкоксикарбонилокси группы;

(2) (моно- или ди-C₁₋₆алкил)фосфоно группы;

(3) карбоксильной группы;

(4) C₁₋₆алкоксикарбонильной группы;

(5) C₁₋₆алкилкарбонильной группы;

(6) C₁₋₆алкилсульфинил, необязательно замещенный триазиололом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

(7) C₁₋₆алкилсульфонил, необязательно замещенный триазиололом, необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(группами);

(8) карбамоильной группы;

(9) сульфамойльной группы;

(10) бензоила;

(11) фенилсульфонила;

(12) 5-членной ароматической гетероциклической группы, выбранной из имидазолила и пиразолила;

(13) бензилоксикарбонилтио;

(14) C₁₋₆алкокси группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из тиазолила и оксадиазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

(15) C₁₋₆алкилтио группы, необязательно замещенной 5-членной ароматической гетероциклической группой, выбранной из имидазолила и триазолила (гетероциклическая группа необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(группами));

(16) C₁₋₆алкилкарбониламино группы; и

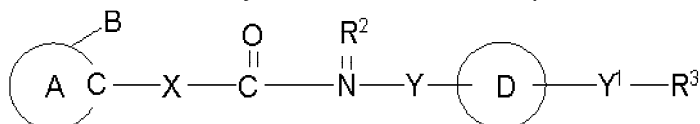
(17) гидроксид;

и его солей для получения нейропротекторного средства.

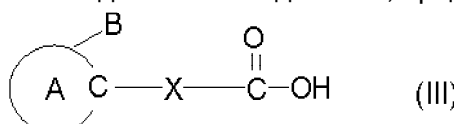
43. Применение соединения по п.1 или его солей для производства средства для профилактики или лечения невропатической боли.

44. Применение по п.43, где невропатическая боль представляет собой постгерпетическую невралгию.

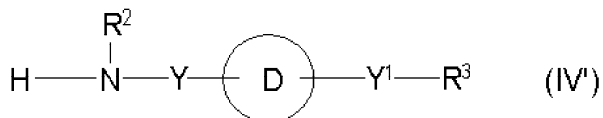
45. Способ получения соединения, представленного формулой



в котором каждый символ определен, как в п.1, или его соли, который включает взаимодействие соединения, представленного формулой

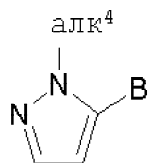


в которой каждый символ является таким, как определено выше, или его соли, с соединением, представленным формулой



в которой каждый символ является таким, как определено выше, или его соль.

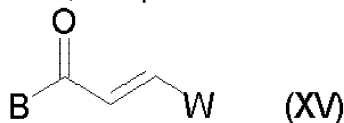
46. Способ получения соединения, представленного формулой



(XVI)

в котором В представляет собой C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную атомом галогена и

Алк⁴ представляет собой C_{1-6} алкильную группу или C_{7-13} аралкильную группу или его соль, который включает взаимодействие соединения, представленного формулой



в котором W представляет собой -ОН или -N(алк²)(алк³), в котором алк² и алк³ являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой C_{1-6} алкильную группу, и В является таким, как определено выше, или его соли, с C_{1-6} алкилгидразином или C_{7-13} алкилгидразином, в присутствии кислоты.