



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59330 (13) C2

(51) 7 C07D231/22,231/24,231/26,  
231/20,401/04,A61K31/4152

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 4-(АРИЛАМІНОМЕТИЛЕН)-2,4-ДИГИДРОПІРАЗОЛ-3-ОНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 96051861

(22) 13 05 1996

(24) 15 09 2003

(31) 19518082 8

(32) 17 05 1995

(33) DE

(46) 15 09 2003, Бюл № 9, 2003 р

(72) Арлт Міхаель, DE, Йонас Рохус, DE,  
Крістадлер Марія, DE, Шнайдер Гюнтер, DE, Клоков Міхаель, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP-A-0 020299, 10 12 1980

MONATSCHEFTE FUR CHEMIE, Bd 112, 1981,  
Seiten 369-383, XP000579806

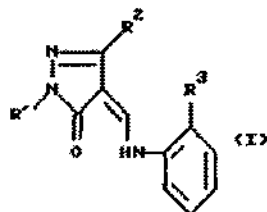
ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, Bd 19, Nr 10, 1989,  
Seiten 1721-1723, XP000579808

JOURNAL FUR PRAKTISCHE CHEMIE, Bd 319, Nr  
6, 1977, Seiten 905-910, XP000196303

ZH ORG KHIM, Bd 10, Nr 10, Oktober 1974,  
Seiten 2210-2218, XP000196289

ZH ORG KHIM, Bd 11, Nr 8, August 1975, Seiten  
1734-1739, XP000196288

(57) 1 4-(Ариламинометил)-2,4-дигидропиразол-3-оны общей формулы



где R<sup>1</sup> обозначает бензил, алкоксибензил с 1-3 С-атомами в алкильной части, фенил, незамещенный или замещенный однократно-трехкратно аминогруппой, ацилом, галогеном, нитрогруппой, CN, АО-, карбоксилем, карбамоилом, N-алкилкарбамоилом, N,N-диалкилкарбамоилом с 1-6 С-атомами в алкильной части, А-СО-NH-, А-О-СО-NH-, А-О-СО-NA, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> обозначают Н или алкил с 1-6 С-атомами или NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> представляет 5- или 6-членное кольцо, на выбор с другими гетероатомами, как N или О, которое может быть замещено А), А-СО-NH-SO<sub>2</sub>-, А-SO<sub>2</sub>NH-, (А-SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N или тетразолилом, или пиридилом, R<sup>2</sup> обозначает алкил с 1-5 С-атомами, этоксикарбонилметил, гидроксикарбонилметил,

R<sup>3</sup> обозначает неразветвленный или разветвленный алкил с 1-5 С-атомами, неразветвленный или разветвленный алкоксил с 1-5 С-атомами или CF<sub>3</sub>, А обозначает неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 С-атомами или CF<sub>3</sub>, за исключением 5-метил-2-фенил-4-(о-толиламинометил)-2,4-дигидропиразол-3-она, или их соли

2 Соединение по п 1, выбираемое из группы, содержащей

сложный метиловый эфир 3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)фенил)карбаминовой кислоты, 4-((2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-N-этилбензол сульфонида,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-(N,N-диэтилсульфамид)-фенил)-4-((2-этиланилино)метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-(N,N-диэтилсульфамид)фенил)-4-((2-этоксанилино)метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-ацетамидофенил)-4-((2-этиланилино)метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-((2-этиланилино)метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1-(4-трифторацетамидофенил)-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-этоксикарбониламинофенил)-4-((2-этиланилино)метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-((2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты,

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-5Н-пиразол-1-ил)-фенил)ацетамид, N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид,

N-этил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензол сульфо-

(13) C2

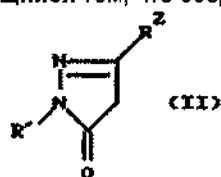
(11) 59330

(19) UA

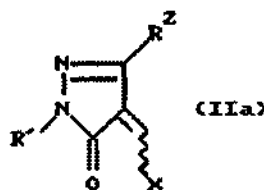
намид,  
 4-(2-этоксанилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(4-морфолинилсульфонил)фенил)-3Н-пиразол-3-он,  
 4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)фенил)-3Н-пиразол-3-он,  
 N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)фенил)метансульфонамид,  
 N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)фенил)трифторацетамид,  
 N-(4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-N-метилсульфонилметансульфонамид,  
 N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-4-(2-этоксанилинометил)-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид,  
 N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-4-(2-метоксианилинометил)-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид,  
 3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфокислота,  
 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфокислота, сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-нитрофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты,  
 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)бензойная кислота,  
 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-N-гексилбензамид,  
 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензамид,  
 N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензамид,  
 4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-пропил-2-(4-пиридил)-3Н-пиразол-3-он,  
 N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)бензамид,  
 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-N-гексилбензамид,  
 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)бензамид,  
 4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-пропил-2-(4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил)-3Н-пиразол-3-он,  
 4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(3-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он,  
 4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-трифторметиланилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)бензойная кислота,  
 4-(4-(2-этиланилинометил)-3-этоксикарбонилметил-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензойная кислота,  
 4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-пропоксианилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)бензойная кислота,  
 4-(4,5-дигидро-4-(2-изопропиланилинометил)-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензойная кислота,  
 3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид, сложный этиловый эфир 2-(1-(4-

метоксикарбониламинофенил)-4-((2-этиланилино)метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты, сложный этиловый эфир 2-(1-(4-(N,N-диэтилсульфамоил)фенил)-4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты, сложный этиловый эфир 2-(1-(4-(N,N-диэтилсульфамоил)-фенил)-4-(2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты, сложный этиловый эфир 2-(1-(4-ацетамидофенил)-4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты, сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1-(4-трифторацетамидофенил)-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты, сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метоксикарбониламинофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты, сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты, сложный этиловый эфир 2-(1-(4-ацетамидофенил)-4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты, 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метоксикарбониламинофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусная кислота,  
 N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)метансульфонамид,  
 N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)ацетамид, сложный метиловый эфир N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)карбаминовой кислоты, сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1-(3-трифторацетамидофенил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты, сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(3-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)уксусной кислоты  
 3 Соединения формулы I по п 1 в качестве избирательных ингибиторов с GMP специфической фосфодиэстеразы  
 4 4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-(2-пропилиокси)анилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)бензойная кислота  
 5 Фармацевтическая композиция, ингибирующая с GMP специфическую фосфодиэстеразу, содержащая в качестве активного вещества по меньшей мере одно соединение формулы I по п 1 и/или одну из их солей в эффективном количестве наряду по меньшей мере с одним твердым, жидким или полужидким носителем, или вспомогательным веществом  
 6 Способ получения 4-(ариламинометил)-2,4-

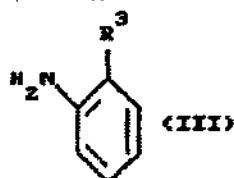
дигидропиразол-3-онов по пп 1 и 2, отличающийся тем, что соединения общей формулы



где  $R^1$  и  $R^2$  имеют значения, указанные в п 1, превращают с соответствующими соединениями, дающими формальдегид, такими, как триазин, или с подходящими триалкилортоформатами, в частности триметилортоформатом, в соединения общей формулы

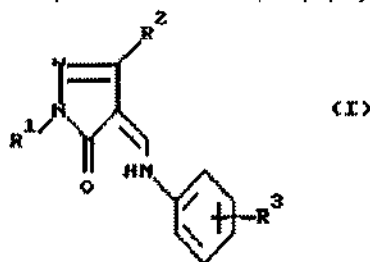


где X обозначает amino- или -O-алкильную группу с 1-6 C-атомами в алкиле, и их, в случае необходимости *in situ*, превращают с соответствующими производными анилина формулы



где  $R^3$  имеет значения, указанные в п 1, или их солями в соединения формулы I

Изобретение относится к производным  $\Delta^2$  пиразопинона-5 общей формулы I



где

$R^1$  обозначает бензил, алкоксибензил с 1-3 C-атомами в алкильной части, фенил, незамещенный или замещенный однократно-трехкратно amino-, ацилом, галогеном, нитро, CN, AO-, карбоксил, сульфонилом, A-O-CO-, A-CO-NH-, A-CO-NA-карбамоилом, N-алкилкарбамоилом, N,N-диалкилкарбамоилом (с 1-6 C-атомами в алкильной части), A-O-CO-NH-, A-O-CO-NA-,  $SO_2NR^4R^5$  ( $R^4$  и  $R^5$  могут представлять H или алкил с 1-6 C-атомами или  $NR^4R^5$  представляет 5- или 6-членное кольцо, на выбор с другими гетероатомами, как N, S, O, которое может быть замещено A) A-CO-NH- $SO_2$ -, A-CO-NA- $SO_2$ -, A- $SO_2$ -NH-, A- $SO_2$ -NA-, (A- $SO_2$ ) $_2$ N-, тетразолилом или фосфо-нилом, или пиридил,

$R^2$  обозначает алкил с 1-5 C-атомами, алкоксикарбонилалкил, гидроксилалкил, гидроксикарбонилалкил,

$R^3$  обозначает водород, алкил с 1-5 C-атомами с прямой или разветвленной цепью, алкокси с 1-5 C-атомами с прямой или разветвленной цепью, замещенный фтором или хлором алкил, аминокалкил, аминокалкил, карбамоил,  $SO_2NR^4R^5$  ( $R^4$  и  $R^5$  представляют H, алкил с 1-6 C-атомами или  $NR^4R^5$  представляет 5- или 6-членное кольцо, на выбор с другими гетероатомами, как N, S, O, которое может быть замещено A),

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами с прямой или разветвленной цепью, замещенный фтором или хлором алкил с 1-6 C-атомами с прямой или разветвленной цепью, и к их физиологически приемлемым солям

Частью изобретения являются также способы получения этих соединений, но особенно их применение в качестве избирательных ингибиторов cGMP специфической фосфодиэстеразы (cGMP PDE) и тем самым в качестве фармацевтически активных соединений

Эти частично известные для других целей и эффективные в качестве cGMP PDE-ингибиторов соединения можно применять в различных областях медицины. В частности их можно применять для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, сердечной недостаточности, артериосклероза и других недугов, вызванных нарушениями функции венечных сосудов сердца

Из литературы известно большое количество соединений, которые оказывают тормозящее действие на cGMP PDE-эстеразы

Так, в европейском патенте EP-A1-0 201 188 описаны пиразоло [-4,3-d]пиримидин-7-оны как антагонисты анденозинрецептора и ингибиторы PDE, которые можно применять для лечения заболеваний венечных сосудов сердца при сердечной недостаточности или при сердечной слабости. Однако в этом патенте не указаны ни примеры этих соединений, ни в частности эффективные PDE-ингибиторы, в частности, для cGMP PDE

В WO-A1-93/06104 описаны замещенные пиразоло [-4,3]-пиримидин-7-оны с улучшенной в противоположность раскрытому в вышеуказанном патенте классу соединений индивидуальностью ингибиторов относительно cGMP PDE-эстераз по сравнению с cAMP PDE-эстеразами. Однако в этом патенте не учитывается избирательность этих соединений в отношении остальных фосфодиэстераз I, II и III

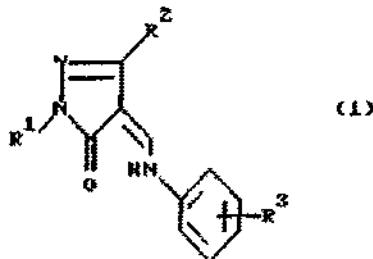
Однако одновременная ингибирующая актив-

ность соединения на остальные фосфодиэстеразы имеет большое значение, так как при одновременном ингибирующем действии на другие эстеразы кроме сGMP-фосфодиэстеразы (РДЕВ) может получаться целый спектр нежелательных побочных действий при их применении в качестве лекарственных средств

Поэтому задачей этого изобретения является получение соединений, которые оказывают особенно ярко выраженную тормозящую активность на сGMP-фосфодиэстеразы (РДЕВ), однако одновременно на остальные фосфодиэстеразы не оказывают никакого тормозящего действия, или имеют такое ничтожное тормозящее действие, что побочные действия, которые объясняются торможением РД-эстераз I-IV, не обнаруживаются

Одновременно задачей этого изобретения является разработка способа, благодаря которому соответствующие соединения можно получать по возможности с высокими выходами и по возможности с высокими чистотами

Было найдено, что решают эту задачу соединения формулы (I)



где

$R^1$  обозначает бензил, алкоксибензил с 1-3 С-атомами в алкильной части, фенил, незамещенный или замещенный однократно-трехкратно аминно, ацилом, галогеном, нитро, CN, АО-, карбоксиллом, сульфонилом, А-О-СО-, А-СО-NH-, А-СО-NA-, карбамоилом, N-алкилкарбамоилом, N,N-диалкилкарбамоилом (с 1-6 С-атомами в алкильной части), А-О-СО-NH-, А-О-СО-NA-,  $SO_2NR^4R^5$  ( $R^4$  и  $R^5$  могут представлять Н или алкил с 1-6 С-атомами или  $R^4R^5$  представляет 5- или 6-членное кольцо, на выбор с другими гетероатомами, как N, S, O, которое может быть замещено через А) А-СО-NH- $SO_2$ -, А-СО-NA- $SO_2$ -, А- $SO_2$ -NH-, А- $SO_2$ -NA-, (А- $SO_2$ ) $_2$ N-, тетразолиллом или фосфонилом фенил, или пиридил,

$R^2$  обозначает алкил с 1-5 С-атомами, алкоксикарбонилалкил, гидроксиалкил, гидроксикарбонилалкил,

$R^3$  обозначает Н, алкил с 1-5 С-атомами с прямой или разветвленной цепью, алкокси с 1-5 С-атомами с прямой или разветвленной цепью, замещенный фтором или хлором алкил, аминоканоил, алканоиламино, аминоканол, карбамоил,  $SO_2NR^4R^5$  ( $R^4$  и  $R^5$  представляют Н или алкил с 1-6 С-атомами или  $NR^4R^5$  представляет 5- или 6-членное кольцо, на выбор с другими гетероатомами, как N, S, O, которое может быть замещено через А),

А обозначает алкил с 1-6 С-атомами с прямой или разветвленной цепью, замещенный фтором или хлором алкил с 1-6 С-атомами с прямой или разветвленной цепью, или их соли

Далее, предметом изобретения являются новые соединения общей формулы (1), где

$R^1$  может обозначать, кроме того, также фенил, незамещенный или замещенный однократно-трехкратно галогеном, нитро, циано, карбоксиллом или амина, и

$R^2$  обозначает гидроксиалкил- и

$R^3$  обозначает Н, алкил с 1-5 С-атомами с прямой или разветвленной цепью, алкокси с 1-5 С-атомами с прямой или разветвленной цепью, замещенный фтором или хлором алкил-, или их соли

Предпочитают соединения общей формулы (I), где

$R^1$  имеет вышеуказанные значения и  $R^2$  обозначает  $H_5C_2-O-CO-CH_2-$  и

$R^3$  обозначает аминоканоил, алканоиламино, карбамоил,  $SO_2NR^4R^5$  ( $R^4$  и  $R^5$  обозначают Н или алкил с 1-6 С-атомами или  $NR^4R^5$  представляет 5- или 6-членное кольцо, на выбор с другими гетероатомами, как N, S, O, которое может быть замещено через А),

или их соли

В частности предметом изобретения являются следующие соединения

сложный метиловый эфир N-3(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-карбаминоуксусной кислоты,

4-((2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-N-этилбензолсульфонамид,

сложный этиловый эфир 2-(1-4-(N,N-диэтилсульфамоил)-фенил)-4-((2-этиланилино)-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-4-(N,N-диэтилсульфамоил)-фенил)-4-((2-этоксанилино)-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-4-(N,N-диэтилсульфамоил)-фенил)-4-((2-этиланилино)-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-((2-этиланилино)-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1-(4-трифторацетамидофенил)-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-этоксикарбониламинофенил)-4-((2-этиланилино)-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-((2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-5Н-пиразол-1-ил)-фенил)-ацетамид,

N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид,

N-этил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид,

4-(2-этоксанилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(4-морфолинилсульфонил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он,

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он,

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-метансульфонамид,

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-трифторацетамид,

N-(4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-N-метилсульфонилметансульфонамид,

N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-4-(2-этоксанилинометил)-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид,

N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-4-(2-метоксанилинометил)-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид,

3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфокислота,

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфокислота,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-нитрофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусная кислота,

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойная кислота,

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-N-гексилбензамид,

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензамид,

N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензамид,

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-пропил-2-(4-пиридил)-3Н-пиразол-3-он,

N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензамид,

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-N-гексилбензамид,

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензамид,

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-пропил-2-(4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он,

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(3-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он,

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-трифторметиланилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)-бензойная кислота,

4-(4-(2-этиланилинометил)-3-этоксикарбонилметил-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)бензойная кислота,

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-(2-пропинилокси)-анилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)-бензойная кислота,

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-пропоксианилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)-бензойная кислота,

4-(4,5-дигидро-4-(2-

изопропиланилинометил)-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойная кислота,

3-(4-(2-этиланилинометиленаминометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-метоксикарбониламинофенил)-4-((2-этиланилино)-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-(N,N-диэтилсульфамоил)-фенил)-4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-(N,N-диэтилсульфамоил)-фенил)-4-(2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-ацетамидофенил)-4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1-(4-трифторацетамидофенил)-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метоксикарбониламинофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-ацетамидофенил)-4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метоксикарбониламинофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусная кислота,

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-метансульфонамид,

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-ацетамид,

сложный метиловый эфир N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-карбаминовой кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1-(3-трифторацетамидофенил)-1Н-пиразол-1-ил)-уксусной кислоты,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(3-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты,

и их физиологически не вызывающие опасений соли

Предметом изобретения являются, в частности, лекарственные средства общей формулы (I), где

R обозначает бензил, алкоксибензил с 1-3 С-атомами в алкильной части, фенил, незамещенный или замещенный однократно-трехкратно амином, ацилом, галогеном, нитро, CN, АО-, карбокси-

лом, сульфонил, A-O-CO-, A-CO-NH-, A-CO-NA-, карбамоилом, N-алкилкарбамоилом, N,N-диалкилкарбамоилом (с 1-6 C-атомами в алкильной части), A-O-CO-NH-, A-O-CO-NA-, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> могут представлять H или алкил с 1-6 C-атомами или NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> представляет 5- или 6-членное кольцо, на выбор с другими гетероатомами, как N, S, O, которое может быть замещено через A), A-CO-NH-SO<sub>2</sub>-, A-CO-NA-SO<sub>2</sub>-, A-SO<sub>2</sub>-NH-, A-SO<sub>2</sub>-NA-, (A-SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, тетразолилом или фосфонил, или пиридил,

R<sup>2</sup> обозначает алкил с 1-5 C-атомами, алкоксикарбонилалкил, гидроксилалкил, гидроксикарбонилалкил,

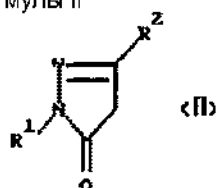
R<sup>3</sup> обозначает H, алкил с 1-5 C-атомами с прямой или разветвленной цепью, алкокси с 1-5 C-атомами с прямой или разветвленной цепью, замещенный фтором или хлором алкил, аминок-алкил, аминоканоил, карбамоил, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> обозначают H, алкил с 1-6 C-атомами или NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> представляет 5- или 6-членное кольцо, на выбор с другими гетероатомами, как N, S, O, которое может быть замещено через A) и их физиологически приемлемые соли

Применение лекарственных средств в качестве избирательных ингибиторов cGMP специфических фосфодиэстераз также представляет часть изобретения, причем особенные разработки изобретения представляют применение соединений общей формулы (I) и/или соответствующих физиологически приемлемых солей, или вышеназванных лекарственных средств для изготовления рецептур лекарственных средств для лечения заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой системы и сердечной недостаточности, а также фармацевтических составов, которые содержат, по меньшей мере, одно из вышеназванных соединений формулы (I) и/или, по меньшей мере, одну из их физиологических солей, или соответствующих лекарственных средств

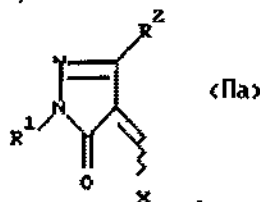
Предметом изобретения являются также фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного вещества по меньшей мере одно соединение формулы (I), где остатки R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеназванные значения, и/или, по меньшей мере, одну из их физиологически приемлемых солей в эффективном количестве наряду, по меньшей мере, с одним твердым, жидким или полужидким носителем или вспомогательным веществом

Фармацевтические композиции могут содержать также лекарственные средства с ингибирующим действием

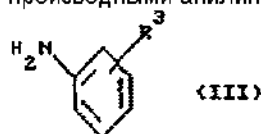
Часть изобретения представляет также способ для получения соединений по вышеуказанной формуле (I) с определенными выше заместителями R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> или соответствующих ингибиторов, отличающийся тем, что соединения общей формулы II



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют вышеуказанные значения, превращают с соответствующими, дающими формульдегид соединениями, как триазин, или с подходящими триалкилортоформатами, в частности триметилортоформат, в соединения общей формулы



где X обозначает amino- или -O-алкил-группу (с 1-6 C-атомами в алкиле), и их, в случае необходимости, in situ превращают с соответствующими производными анилина формулы III



где R<sup>3</sup> может иметь указанные значения или с их солями, при необходимости в подходящих растворителях, в соединения формулы I, и/или тем, что в соединении формулы I один или несколько остатков R превращают в один или несколько других остатков R

Соединения формулы (I) большей частью с другими заместителями известны как гербициды и фунгициды из европейской заявки на патент EP-B1-0 274 642. Поэтому оказалось неожиданным, что соединения формулы I можно применять также в качестве избирательных ингибиторов c-GMP специфической фосфодиэстеразы и, в частности, для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и сердечной недостаточности

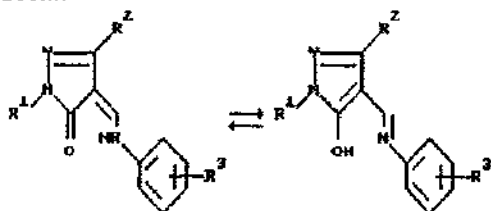
Особенно выгодным при применении соединений по изобретению в качестве фармацевтически действующих веществ является очень специфическое торможение cGMP-фосфодиэстераз (PDEV), в то время как для фосфодиэстераз PDE I, II, III и IV можно измерить торможение, которое более чем в 10000 раз меньше, т.е. недостаточное упоминания торможение. В соответствии с этим при применении таких специфически действующих соединений в качестве лекарственных средств не возникают никакие побочные действия, которые обычно появляются благодаря торможению других фосфодиэстераз

Соединения формулы II, а также их исходные вещества можно получать известными специалистами из многочисленных публикаций или слегка измененными методами. Соответствующие методы описаны также в европейском патенте EP-B1-0 274 642 или в фундаментальных трудах, как Houben-Weil, "Методы органической химии", издательство Георга-Тима, Штутгарт, или известны из указанной в обзорном справочнике "Пирозолоны, пирозопидоны и производные", Wiley, R H, Wiley, P, Interscience Publishers, John Wiley & Sons (1964) литературы, или описаны в следующих статьях Ringel, C, Mayor, R, J Prakt Chem 26 (1964) 333 и на следующих страницах, Yillespie, J F, Price, C C, J Org Chem 22 (1957) 780 и на следующих страницах, Tabel, K, Kawashima, E, Kato,

T, Chem Pharm Bull (CPBTAL), 29 (1) (1981), 244 и на следующих страницах, Wilson, J D, Pulmer, T O, Dasher, Z P, Beam, C F J Heterocycl Chem 17 (2) (1980) 389-391, Neunhoefer, H, Koehler Y, Deger H-J, Ziebig's Ann Chem (1985), 1, 78-89 Ege, S, Adams, A D, Yess, E J, Ragone, K S, Kober, B J, J Chem Soc Perkin Trans (1983) 2, 325-321, Pathak, R B, Bahel, S C, J Indian Chem Soc 57 (1980) 1108-1111, Ali, M I, El-Morsy, M M S, Hammouda H A, Sharaf, M F, Egypt J Chem 22 (1979) 179-188, Mcevoy F J, Albright J D, J Org Chem 44 (1979) 4597-4603

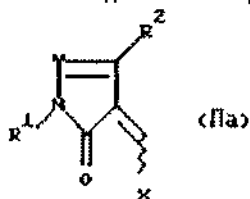
В нижеследующих стадиях реакции соединения формулы II превращают дальше в соединения по изобретению формулы I, которые могут существовать как геометрические изомеры или смеси изомеров различного состава. Это можно осуществлять или через промежуточную стадию, при которой 4-положение пирасолинового кольца замещают метиленовой группой, и последующим превращением с производным анилина, или замещение можно осуществлять непосредственно через соответствующее производное анилина. Выбор варианта получения зависит от химических свойств заместителей пирасолинона.

Некоторые из полученных соединений формулы I могут существовать в таутомерном равновесии

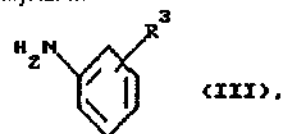


Однако речь идет всегда о применении соединений формулы I, хотя подразумевают как чистые соединения, так и их смеси с различными количествами таутомерных или изомерных соединений

В частности можно получать как новые, так и уже известные соединения формулы I превращением соединений общей формулы IIa



где  $R^1$  и  $R^2$  имеют вышеуказанные значения и X может обозначать амино- или алкоксигруппу, с соответствующими производными анилина формулы III

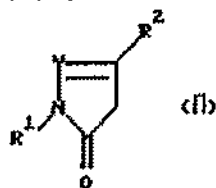


где  $R^3$  может иметь вышеуказанные значения

Это превращение осуществляют в случае необходимости в присутствии подходящего разбавителя при температурах от 0 до 120°C, особенно при повышенных температурах

Соединения формулы IIa можно получать

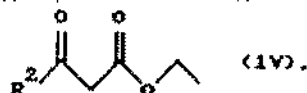
превращением подходящих соединений общей формулы II



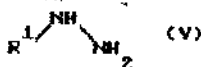
с дающими формальдегид группами из группы триамина, диметилформамида, диметилформиддиметилацетала, реактива Гольда, хлорангидрида муравьиной кислоты, формамида или алкильных производных формамида с 1-6 C-атомами в алкиле, или из группы триалкилортоформиатов, в частности триметилортоформиата. В случае необходимости превращение осуществляют в подходящем, не мешающем при последующем применении разбавителе, как например, ледяная уксусная кислота и возможно в присутствии катализатора. Соединения формулы IIa можно выделять как промежуточные продукты. Но можно также превращать их дальше непосредственно реакцией в месте нахождения с соответствующими аминами формулы III в соединения формулы I.

Другой путь синтеза для получения соединений формулы I предпочитают, в частности, в том случае, если соединения формулы II имеют чувствительные заместители, которые реагируют преимущественно при превращении с дающими формальдегид соединениями или при превращении с производными анилина формулы III. В этих случаях преимущественно соответствующий арил-изоцианат превращают известным образом в присутствии основания, особенно бутил- или метиллития, с соответствующим соединением формулы II

Соединения общей формулы II обычно получают превращением  $\beta$ -кетозэфиров или 1,3-дикарбонильных соединений общей формулы IV



где  $R^2$  может иметь вышеуказанные значения, с гидразинами общей формулы V



или с их солями, как например, их гидрохлоридами, гидросульфатами, гидрооксалатами, в частности, в случае необходимости в присутствии подходящего разбавителя, который не мешает при дальнейшем применении продукта реакции, как например, этанола, и в случае необходимости в присутствии подходящего катализатора, как толуолсульфокислоты, при температурах между 0 и 120°C.

Используемые 1,3-дикарбонильные соединения формулы IV являются общеизвестными соединениями органической химии, и они или имеются в продаже или их синтезируют общеизвестными специалисту методами

Необходимые для осуществления реакции циклизации гидразина являются известными соединениями или их можно получать общеизвест-

ными специалистами методами (см., напр., Houben-Weyl, методы органической химии, том X, 2, стр. 203, издательство Тима Штуттгарт, 1967)

Как уже сказано выше, соединения настоящего изобретения проявляют селективность выше средней в качестве ингибиторов для cGMP РД-эстераз. Поэтому под влиянием этих ингибиторов концентрация cGMP в организме повышается. Это проявляется в выгодном увеличении торможения агрегации тромбоцитов, в увеличении активности гранулоцитов, торможения спазма сосудов и возрастающей сосудорасширяющей активности, а также в усилении эффекта расслабляющего фактора, вызванного эндотелием. В соответствии с этим соединения применяют для лечения различных заболеваний, включая гипертонию различного проявления, сердечную недостаточность различных причин, артериосклероз, последствия сужения кровеносных сосудов, например, при инсульте, бронхите, при хронической или аллергической астме, при аллергическом насморке, при глаукоме и при заболеваниях, которые характеризуются нарушениями перистальтики органов пищеварения.

Биологические активности соединений по настоящему изобретению определяли методами, которые описаны, например, в международной заявке WO-A1-93/06104.

Так, химическое сродство соединений для cGMP и sAMP-фосфодиэстераз определяли установлением их  $IC_{50}$ -величин (концентрация ингибирования, которая требуется, чтобы достигнуть 50%-ного торможения активности фермента). Для осуществления определения по известным методам применяли выделенные ферменты (напр., по W. J. Thompson и др., Biochem., 1971, 10, 311). Для осуществления опытов применяли модифицированный "batch"-метод W. J. Thompson и M. M. Appleman (Biochem., 18, 5228).

Результаты этих опытов показывают, что соединения по общей формуле I представляют эффективные и избирательные ингибиторы для cGMP-фосфодиэстераз. Это относится, в частности, к таким соединениям по общей формуле I, в которых  $R^2$  обозначает остаток метила, пропила, гидроксикарбонилметила и алкоксикарбонилметила, и  $R^1$  обозначает бензойную кислоту, бензолсульфокислоту, N-метил- или N,N'-диалкилбензолсульфонамид, ациламинофенил, N,N-диэтилбензамид или амиды бензойной кислоты.

Соединения по общей формуле I, с заместителями метил- или пропил- в качестве  $R^2$  и бензойной кислотой, бензамидом, N-гексилбензамидом или N,N-диэтилбензамидом, бензолсульфонамидом или ациламинофенилом в качестве  $R^1$  имеют особенно ярко выраженное тормозящее агрегацию тромбоцитов действие.

Поэтому соединения общей формулы I и их физиологически приемлемые соли можно применять для изготовления фармацевтических препаратов, причем они вместе, по меньшей мере, с одним веществом-носителем или вспомогательным веществом и, если желательно, с одним или несколькими другими активными веществами образуют подходящую форму дозировки. Полученные таким способом готовые формы можно при-

менять в качестве лекарственных средств в медицине или ветеринарии. В качестве веществ-носителей используют органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (напр., орального или ректального), или парентерального применения, или для применения в форме распылителей для ингаляции, и которые не вступают в реакцию с новыми соединениями, например, вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, ацетат глицерина и другие глицериды жирной кислоты, желатина, соевый лецитин, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк или целлюлоза. Для орального применения служат в частности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли, представляют интерес специальные лаковые таблетки и капсулы с устойчивыми к действию желудочного сока покрытиями или оболочками. Для ректального применения служат свечи, для парентерального применения растворы, преимущественно маслянистые или водные растворы, затем суспензии, эмульсии или имплантаты. Для назначения в качестве распылителей для ингаляции можно применять распылители, которые содержат активное вещество, или растворенное или суспендированное в смеси рабочего газа (напр., фторхлоруглеводороды). При этом целесообразно применять активное вещество в микронизированной форме, причем могут присутствовать один или несколько дополнительных физиологически переносимых растворителей, напр. этанол. Растворы для ингаляций можно вводить при помощи обычных ингаляторов. Активные вещества, на которые претендуют по изобретению, можно также подвергать лиофилизации, и полученные продукты лиофилизации применяют, например, для изготовления препаратов для инъекций. Указанные готовые формы можно стерилизовать и/или они могут содержать вспомогательные вещества, как консерванты, стабилизаторы и/или вещества с высокой поверхностной активностью, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красящие вещества и/или ароматические вещества. Они могут, если желательно, содержать также одно или несколько других активных веществ, например один или несколько витаминов, одно или несколько мочегонных средств, одно или несколько противовоспалительных средств.

Соединения по изобретению по формуле I, как правило, по аналогии с другими известными, имеющимися в продаже препаратами, но особенно по аналогии с описанными в патенте США 4 880 804 соединениями назначают преимущественно при дозировках между приблизительно 1 мг и 1 г, особенно между 50 и 500 мг на единицу дозировки. Ежедневная дозировка составляет преимущественно между приблизительно 0,1 и 50 мг/кг, особенно между 1 и 10 мг/кг веса тела. Однако специальная доза для каждого отдельного пациента зависит от самых различных факторов, например, от эффективности примененного специального соединения, от возраста, веса тела, от общего состояния здоровья, от питания, от времени и способа назначения, от скорости выделения, от комбинаций лекарственных веществ и от



тяжести соответствующего заболевания, на которое направлена терапия. Предпочитают оральное применение.

Ниже приведены примеры, которые служат для наглядного пояснения изобретения, однако не ограничивают изобретение указанными примерами.

В нижеследующих примерах "обычная переработка" означает добавляют, если требуется, воду, устанавливают, если требуется, в зависимости от структуры конечного продукта, величины рН между 2 и 10, экстрагируют этилацетатом или дихлорметаном, отделяют, сушат органическую фазу над сульфатом натрия, выпаривают и очищают хроматографией на силикагеле и/или кристаллизацией.

Все температуры выше и ниже указаны в °C.

Примеры

1a) 5-метил-2-(4-нитрофенил)-2,4-дигидропиразол-3-он (реакция циклизации)

1,63г пара-нитрофенилгидразин-гидрохлорида и 1,26г этилацетоацетата нагревают в 30мл этанола 45 минут при флегме. Смесь немного сгущают в вакууме. Затем отсасывают осажденные кристаллы.

Выход 1,20г 5-метил-2-(4-нитрофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она (64% от теории).

Точка плавления 223°C

1b) 4-(2-этилфениламинометил)-5-метил-2-(4-нитрофенил)-2,4-дигидропиразол-3-он

(одноступенчатая реакция присоединения формамида и анилина)

1г 5-метил-2-(4-нитрофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она, 190мг 1,3,5-триазина и 0,74мл 2-этиланилина нагревают в 50мл этанола 4 дня при флегме. Растворитель выпаривают в вакууме и полученный таким способом сырой продукт реакции очищают хроматографией на силикагеле смесью растворителей, состоящей из дихлорметана и метанола в соотношении компонентов смеси 93/3, в качестве растворителя.

Выход 1,33г 4-(2-этилфениламинометил)-5-метил-2-(4-нитрофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она (83% от теории).

Точка плавления 220°C

1с) 3-метил-4-аминометил-1-фенил-4,5-дигидропиразол-5-он (присоединение формамида)

К суспензии 52,3г (0,3мол) 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она в 800мл этанола добавляют при перемешивании 8,11г (0,1мол) 1,3,5-триазина и кипятят один час при флегме. Затем раствор упаривают до меньшего объема. При этом осажденные кристаллы отсасывают на холоде. Таким образом получают 24,5г кристаллов, из которых выделяют 3-метил-4-аминометил-1-фенил-4,5-дигидропиразол-5-он хроматографией на силикагеле с помощью смеси растворителей из дихлорметана/ацетона в отношении 4/1 в качестве растворителя.

Упариванием маточного раствора получают 36г смолы, из которой выделяют таким же образом хроматографией 14,1г димерного соединения (точка плавления 180,6°C). Производят перекристаллизацию из ацетона.

1d) 3-метил-4-(2-пропоксифениламинометил)-1-фенил-4,5-дигидропиразол-5-он

(присоединение анилина)

2г 3-метил-4-аминометил-1-фенил-4,5-дигидропиразол-5-она и 1,6г соли 2-пропоксианилино-трифторуксусной кислоты вносят в этанол и кипятят 1,5 часа при флегме. Реакционный раствор сгущают. Затем продукт реакции отделяют хроматографией на силикагеле смесью растворителей из метилбутилкетона/гексана 4/1 в качестве растворителя и перекристаллизовывают из смеси метилбутилкетона/гексана.

Выход 1,5г 3-метил-4-(2-пропоксифениламинометил)-1-фенил-4,5-дигидропиразол-5-она (45,5% от теории).

Не обнаруживают никакого димерного продукта.

1e) 4-(2-метоксифениламинометил)-5-метил-2-фенил-2,4-дигидропиразол-3-он

2г 5-метил-2-фенил-2,4-дигидропиразол-3-она, 188мл триметилортоформиата и 1,29мл о-анизида нагревают с 5мл ледяной уксусной кислоты до 70°C 2 часа при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают и перемешивают с 10мл метанола. Осажденный осадок отсасывают и перекристаллизовывают из этилацетата.

Выход 1,1г 4-(2-метоксифениламинометил)-5-метил-2-фенил-2,4-дигидропиразол-3-она (31% от теории).

Точка плавления 143°C

2a) 4-(4,5-дигидро-4-(2-этиланилинометил)-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-N-гексилбензамид

(дополнительное образование производного заместителя в положении 1)

0,5г (1,43ммол) 4-(4,5-дигидро-4-(2-этиланилинометил)-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензойной кислоты и 0,19мл (1,43ммол) гексиламина и 20мл диметилформамида смешивают друг с другом при комнатной температуре в реакционной колбе и перемешивают около 5 минут. После этого добавляют последовательно 0,27г (1,43ммол) N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида HCl 0,19г (1,43ммол) 1-гидрокси-бензотриазола и 0,18мл (1,43ммол) N-метилморфолина и перемешивают 3 часа при комнатной температуре. Конец реакции определяют методом тонкослойной хроматографии (в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1 (нингидрин-образователь). Затем реакционную смесь поглощают в 200мл воды (без осадка), дважды экстрагируют простым этиловым эфиром, сушат соединенные эфирные фазы над сульфатом натрия, потом фильтруют, отгоняют простой эфир в вакууме, и полученный таким способом остаток перерабатывают хроматографией (колонка силикагель SiO<sub>2</sub>, растворитель простой метилбутиловый эфир).

Выход 250мг 4-(4,5-дигидро-4-(2-этиланилинометил)-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-N-гексилбензамида (41,6% от теории).

2b) 4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-1-(3-(1H-тетразол-5-ил)-фенил)-1H-пиразол-5-он

(дополнительное образование производного заместителя в положении 1)

200мг (0,6ммол) 3-(4,5-дигидро-4-(2-этиланилинометил)-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензонитрила, 480мг (2,4ммол) азида триме-

тилолова и 20мл толуола смешивают друг с другом и при перемешивании нагревают два дня при флегме. По прошествии этого времени реакции хроматографией можно обнаружить еще небольшие количества промежуточного продукта. Переработку осуществляют следующим образом: осадок, который образовался во время реакции, отсасывают. При этом речь идет о продукте, который загрязнен только солями Sn. Поэтому продукт очищают хроматографией (колонка силикагель  $\text{SiO}_2$ , растворитель  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1).

Выход 100мг 4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-1-(3-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил)-1Н-пиразол-5-он (45,5% от теории).

В частности, кроме названных в примерах получения 1 и 2 соединений по описанным способам, при применении триазина или триметилформата, получали следующие производные пиразол-3-она общей формулы I

3 Из Из 4-(4-морфолинил)-сульфонилфенилгидразина и этилацетоацетата

5-метил-2-(4-(4-морфолинил)-сульфонилфенил)-2,4-дигидро-пиразол-3-он и из 2-этиланилина,

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(4-морфолинил)-сульфонилфенил)-3Н-пиразол-3-он, точка плавления 275°C

4 Из фенилгидразин-3-ацетамида и этилацетоацетата

N-(3-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-5Н-пиразол-1-ил)-фенил)-ацетамид, и из 2-этиланилина,

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-5Н-пиразол-1-ил)-фенил)-ацетамид, т.пл. 263°C

5 Из N,N-диэтил-4-гидразинобензолсульфонамида и этилацетоацетата,

N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, и из 2-этиланилина,

N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, т.пл. 194°C

6 Из N-этил-4-гидразинобензолсульфонамида и этилацетоацетата,

N-этил-4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, и из 2-этиланилина,

N-этил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, т.пл. 260°C

7 Из 4-(4-морфолинил)-сульфонилфенилгидразина и этилацетоацетата,

5-метил-2-(4-(4-морфолинил)-сульфонилфенил)-2,4-дигидро-пиразол-3-он, и из 2-бутоксанилина,

4-(2-бутоксанилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(4-морфолинилсульфонил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он, т.пл. 171°C

8 Из 4-(4-морфолинил)сульфонилфенилгидразина и этилацетоацетата,

5-метил-2-(4-(4-морфолинил)-сульфонилфенил)-2,4-дигидропиразол-3-он, и из 2-этоксианилина,

4-(2-этоксианилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(4-морфолинилсульфонил)-фенил)-3Н-

пиразол-3-он, т.пл. 265°C

9 Из 4-(4-метилпиперазинил)-сульфонилфенилгидразина и этилацетоацетата, 5-метил-2-(4-(4-метилпиперазинил)-сульфонилфенил)-2,4-дигидро-пиразол-3-он, и из 2-этиланилина,

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он, т.пл. 254°C

10а) 2-(3-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидро-пиразол-3-он

(гидрирование заместителя)

Раствор, состоящий из 15г 5-метил-2-(3-нитрофенил)-2,4-дигидро-пиразол-3-она в 400мл метанола, гидрируют в присутствии 10г никеля Ренея. Катализатор отфильтровывают и полученный после сгущения раствора в вакууме остаток перекристаллизовывают из изопропанола.

Выход 8,0г 2-(3-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидро-пиразол-3-она (62% от теории)

Точка плавления 265°C

Аналогично получают из соответствующих нитросоединений

2-(4-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидро-пиразол-3-он (аморфный),

2-(2-аминотриенил)-5-метил-2,4-дигидро-пиразол-3-он (аморфный)

10б) Реакция аминогруппы N-заместителя пиразола

Раствор 4,0г 2-(3-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидро-пиразол-3-она в 30мл дихлорметана и 2мл пиридина смешивают при охлаждении льдом и перемешивании с 2,2мл метансульфонилхлорида и дополнительно перемешивают 2 часа. Затем раствор промывают разбавленной соляной кислотой и водой, сушат и концентрируют в вакууме.

Из полученного N-(3-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-метансульфонамида и 2-этиланилина получают

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-метансульфонамид, т.пл. 192°C

11 Реакция аминогруппы N-заместителя пиразола со сложным метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты или с хлорангидридом метансульфокислоты

Раствор 4,0г 2-(3-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидро-пиразол-3-она в 30мл дихлорметана и 2мл пиридина смешивают при охлаждении льдом и перемешивании с 2,2мл сложного метилового эфира хлормуравьиной кислоты и перемешивают 2 часа. Затем раствор промывают разбавленной соляной кислотой и водой, сушат и концентрируют в вакууме.

Выход 4,2г сложного метилового эфира N-(3-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-карбаминовой кислоты (76% от теории), масло

Дальнейшим превращением с 2-этиланилином получают сложный метиловый эфир N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-карбаминовой кислоты, т.пл. 229°C

Аналогично получают из

2-(4-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидро-пиразол-3-она и хлорангидрида метансульфокислоты,

N-(4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-метансульфонамид, и из 2-(4-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-она и сложного метилового эфира хлормуравьиной кислоты,

сложный метиловый эфир N-(4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-карбаминовой кислоты

12 N-(4-фенил-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-ацетамид

(реакция аминогруппы N-заместителя пиразола с производными уксусной кислоты)

1,9г 2-(4-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-она в 40мл тетрагидрофурана смешивают при охлаждении льдом и перемешивании с 1,0мл ацетангидрида и дополнительно перемешивают 2 часа. Раствор концентрируют в вакууме, и остаток обрабатывают обычным образом

Выход 1,5г N-(4-фенил-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-ацетамида (85% от теории), масло

Аналогично получают из 2-(4-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-она и трифторацетангидрида

N-(4-фенил-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-трифторацетамид,

из 2-(3-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-она и трифторацетангидрида,

N-(3-фенил-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-трифторацетамид,

из 2-(3-аминофенил)-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-она и ацетангидрида,

N-(3-фенил-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-ацетамид,

из 5-метил-2-(4-аминофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она (получают по аналогии с примером 10) и ацетангидрида,

N-(4-фенил-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-5H-пиразол-1-ил)-ацетамид) и превращением с 2-этиланилином,

N-(4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-ацетамид, т.пл. 230°C

13 Из 5-метил-2-(4-аминофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она и метансульфонилхлорида (превращение происходит по примеру получения 11, причем метансульфонилхлорид применяют в соответствующем молярном количестве)

N-(4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-метилсульфонилметансульфонамид, и из 2-этиланилина

N-(4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-N-метилсульфонилметансульфонамид, т.пл. 268°C

14 Из 5-метил-2-(2-аминофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она и метансульфонилхлорида (превращение происходит по примеру получения 11)

N-(4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-метансульфонамид, и из 2-этиланилина

N-(2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-метансульфонамид, т.пл. 231°C

15 Из 5-метил-2-(3-аминофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она и трифторацетангидрида (превращение происходит по примеру получения 12)

N-(3-фенил-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-5-ил))-трифторацетамид, и из 2-этиланилина

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-5-ил)-фенил)-трифторацетамид, т.пл. 240°C

16 Из N,N-диэтил-4-гидразинобензолсульфонамида и этилацетоацетата

N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, и из 2-этоксанилина

N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-4-(2-этоксанилинометил)-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, т.пл. 170°C

17 Из N,N-диэтил-4-гидразинобензолсульфонамида и этилацетата

N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, и из 2-метоксанилина

N,N-диэтил-4-(4,5-дигидро-4-(2-метоксанилинометил)-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, т.пл. 191°C

18 Из N-этил-4-гидразинобензолсульфонамида и этилацетоацетата

N-этил-4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, и из 2-этоксанилина

4-((2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-N-этилбензолсульфонамид, т.пл. 238°C

19 Из 5-метил-2-(4-аминофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она и сложного этилового эфира хлормуравьиной кислоты (по примеру получения 11)

Сложный этиловый эфир N-(4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-карбаминовой кислоты, и из 2-метоксанилина

Сложный этиловый эфир N-(4-(4,5-дигидро-4-(2-метоксанилинометил)-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-карбаминовой кислоты, т.пл. 212°C

20 Из 5-метил-2-(4-аминофенил)-2,4-дигидропиразол-3-она и пропионилхлорида (по примеру получения 11)

N-(4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-пропионамид, и из 2-этоксанилина

N-(4-(4-(2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-фенил)-пропионамид, т.пл. 208°C

21 Из 4-(1-пиперидил)-сульфонилфенилгидразина и этилацетоацетата

5-метил-2-(4-(1-пиперидилсульфонил)-фенил)-3H-пиразол-3-он и из 2-этоксанилина,

4-(2-этоксанилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(4-(1-пиперидилсульфонил)-фенил)-3H-пиразол-3-он, т.пл. 252°C

22 Из N-трет-бутил-4-гидразинобензолсульфонамида и этилбутирилацетата

N-трет-бутил-4-(4,5-дигидро-3-пропил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид и из 2-этоксанилина

N-трет-бутил-4-(4-(2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-3-пропил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, т.пл. 254°C

23 N-ацетил-4-(4-(2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1H-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид

(образование производного N-заместителя пиразола при конденсации производного анилина)

В раствор 1,0г 4-(4-(2-этоксанилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамида и 0,9г диметиламинопиридина в 30мл пиридина закапывают при охлаждении льдом 0,17мл ацетангидрида и дополнительно перемешивают 10 часов. Полученный после концентрации в вакууме остаток смешивают с разбавленной соляной кислотой, отсасывают осажденные кристаллы и растирают с этанолом.

Выход 0,47г N-ацетил-4-(4-(2-этоксанилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамида (42,5% от теории)

Точка плавления 282°C

24 Из 4-гидразинобензолсульфонамида и этилацетата

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-2Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, и из 2-этиланилина

4-(4-(2-этоксанилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, т пл 241°C

25 Из фенилгидразина и сложного метилового эфира 5-гидрокси-3-оксо-пентановой кислоты 5-(2-гидроксизтил)-2-фенил-2,4-дигидро-пиразол-3-он и из 2-этиланилина,

4-(2-этиланилинометилена)-2,4-дигидро-5-(2-гидроксизтил)-2-фенил-1Н-пиразол-3-он

26 Из 4-метоксибензилгидразина и этилбутирилата 2,4-дигидро-2-(4-метоксибензил)-5-пропил-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина

4-(2-этиланилинометилена)-2,4-дигидро-2-(4-метоксибензил)-5-пропил-3Н-пиразол-3-он, масло

27 Из 2-пропоксибензилгидразина и этилбутирилата

2,4-дигидро-2-(2-пропоксибензил)-5-пропил-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина

4-(2-этиланилинометилена)-2,4-дигидро-2-(2-пропоксибензил)-5-пропил-3Н-пиразол-3-он, т пл 75,2°C

28 Из 4-бромфенилгидразина и этилбутирилата

2-(4-бромфенил)-2,4-дигидро-5-пропил-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина

2-(4-бромфенил)-4-(2-этиланилинометилена)-2,4-дигидро-5-пропил-3Н-пиразол-3-он, т пл 126,9°C

29 Из 4-нитрофенилгидразина и этилбутирилата

2,4-дигидро-2-(4-нитрофенил)-5-пропил-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина,

4-(2-этиланилинометилена)-2,4-дигидро-2-(4-нитрофенил)-5-пропил-3Н-пиразол-3-он, т пл 211°C

30 Из 3-гидразинобензолсульфокислоты и этилбутирилата

3-(4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфокислоту и из 2-этиланилина,

3-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфокислоту, т пл 258,6°C

31 Из 4-гидразинобензолсульфокислоты и этилбутирилата

4-(4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-

ил)-бензолсульфокислоту и из 2-этиланилина

4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфокислоту, т пл 205,2°C

32 Из 4-нитрофенилгидразина и диэтил-3-оксоглутарата сложный этиловый эфир 2-(4,5-дигидро-1-(4-нитрофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, и из 2-этиланилина

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-1-(4-нитрофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 224,5°C

33 Из 4-гидразинобензойной кислоты и этилацетата

4-(4,5-дигидро-5-оксо-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-этиланилина

4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-5-оксо-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)бензойную кислоту, т пл 291°C

34 Из 2-пиридилгидразина и этилбутирилата

2,4-дигидро-2-(2-пиридил)-5-пропил-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина

4-(2-этиланилинометилена)-2,4-дигидро-2-(2-пиридил)-5-пропил-3Н-пиразол-3-он, т пл 151°C

35 Из 2-пиридилгидразина и этилацетата

2,4-дигидро-5-метил-2-(2-пиридил)-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина,

4-(2-этиланилинометилена)-2,4-дигидро-5-метил-2-(2-пиридил)-3Н-пиразол-3-он, т пл 182,9°C

36 Из 4-гидразинобензойной кислоты и этилбутирилата

4-(4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-этиланилина

4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту, т пл 254,5°C

37 Из 4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойной кислоты и гексиламина

4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-N-гексилбензамид, т пл 62,1°C

38 Из 4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойной кислоты и водного раствора аммиака

4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензамид, т пл 225,2°C

39 Из 4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойной кислоты и водного раствора N,N-диэтиламина

N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометилена)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензамид, т пл 112°C

40 Из 4-пиридилгидразина и этилбутирилата 2,4-дигидро-5-пропил-2-(4-пиридил)-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина

4-(2-этиланилинометилена)-2,4-дигидро-5-пропил-2-(4-пиридил)-3Н-пиразол-3-он, т пл 159,2°C

41 Из 4-хлорфенилгидразина и этилацетата 2-(4-хлорфенил)-2,4-дигидро-5-метил-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина

2-(4-хлорфенил)-4-(2-этиланилинометилена)-

2,4-дигидро-5-метил-3Н-пиразол-3-он

42 Из 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойной кислоты и водного раствора диэтиламина

N,N-диэтил-4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензамид, т пл 123°C

43 Из 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойной кислоты и гексиламина

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-N-гексилбензамид, т пл 46,7°C

44 Из 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойной кислоты и водного раствора аммиака

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензамид, т пл 170°C

45 Из 4-гидразинобензонитрила и этилбутирилацетата

4-(4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензонитрил и из 2-этиланилина

4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензонитрил, т пл 196,7°C

46 Из N,N-диэтил-3-гидразино-4-метоксибензолсульфонамида и этилбутирилацетата

N,N-диэтил-3-(4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метоксибензолсульфонамид и из 2-этиланилина

N,N-диэтил-3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метоксибензолсульфонамид, масло

47 Из 3-гидразинобензонитрила и этилацетата

3-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензонитрил и из 2-этиланилина

3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензонитрил, т пл 210,8°C

48 Из N-гексил-3-гидразино-4-пропоксибензолсульфонамида и этилацетата

3-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-метил-N-гексил-4-пропоксибензолсульфонамид и из 2-этиланилина

3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил-метил)-N-гексил-4-пропоксибензолсульфонамид, смола

49 Из 2-гидразинобензойной кислоты и этилбутирилацетата

2-(4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-этиланилина

2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту, т пл 126,9°C

50 Из 4-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-бензонитрила и азидатриметилолова

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-пропил-2-(4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он, т пл 248,5°C

51 Из 3-пиридилгидразина и этилбутирилацетата

2,4-дигидро-5-пропил-2-(3-пиридил)-3Н-пиразол-3-он и из 2-этиланилина

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-пропил-2-(3-пиридил)-3Н-пиразол-3-он, т пл 143,9°C

52 Из 3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензонитрила и азидатриметилолова

4-(2-этиланилинометил)-2,4-дигидро-5-метил-2-(3-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил)-3Н-пиразол-3-он, т пл 261,6°C

53 Из гидразинобензойной кислоты и этилацетата

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-трифторметиланилина

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-трифторметиланилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту, т пл 289,4°C

54 Из p-гидразинобензойной кислоты и диэтил-3-оксоглутарата

4-(3-этоксикарбонилметил-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-этиланилина

4-(4-(2-этиланилинометил)-3-этоксикарбонилметил-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту, т пл 246°C

55 Из n-гидразинобензойной кислоты и этилацетата

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-(2-пропилокси)анилина

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-(2-пропилокси)-анилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту, т пл 267,9°C

56 Из n-гидразинобензойной кислоты и этилацетата

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-пропоксианилина

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4-(2-пропоксианилинометил)-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту, т пл 259,6°C

57 Из n-гидразинобензойной кислоты и этилацетата

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-метоксианилина,

4-(4,5-дигидро-4-(2-метоксианилинометил)-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту, т пл >300°C

58 Из n-гидразинобензойной кислоты и этилацетата

4-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту и из 2-изопропиланилина

4-(4,5-дигидро-4-(2-изопропиланилинометил)-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензойную кислоту, т пл 269,5°C

59 Из имеющегося в продаже 3-(4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамида и 2-этиланилина

3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксо-1Н-пиразол-1-ил)-бензолсульфонамид, т пл 229,2°C

60 Из сложного этилового эфира 2-(1-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты и трифторацетангидрида и последующим превращением с этиланилином

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-трифторацетамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-

ил)-уксусной кислоты, т пл 197°C

61 Из сложного этилового эфира 2-(1-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты и

сложного метилового эфира хлормуравьиной кислоты и последующим превращением с 2-этиланилином,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-метоксикарбониламинофенил)-4-((2-этиланилино)-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 145°C

62 Из сложного этилового эфира 2-(4,5-дигидро-1-(4-аминофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты и хлорангидрида метансульфокислоты и последующим превращением с 2-этиланилином,

сложный этиловый эфир 2-(4-((2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 165°C

63 Из сложного этилового эфира 2-(4,5-дигидро-1-(4-аминофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты и хлорангидрида уксусной кислоты и последующим превращением с 2-этиланилином

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-ацетамидофенил)-4-((2-этиланилино)-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл, 197°C

Таким же способом получали

Сложный этиловый эфир 2-(1-(4-(N,N-диэтилсульфамоил)-фенил)-4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 146°C,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-(N,N-диэтилсульфамоил)-фенил)-4-(2-этоксанилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 127°C,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-ацетамидофенил)-4-(2-этиланилино-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 194°C,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1-(4-трифторацетамидо-фенил)-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 197°C,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метоксикарбониламинофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 144°C,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 165°C,

сложный этиловый эфир 2-(1-(4-ацетамидофенил)-4-(2-этиланилино-метил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 168°C,

2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(4-метоксикарбониламинофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусную кислоту, т пл 181°C

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-метансульфонамид, т пл 214°C,

N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-

ацетамид, т пл 181°C,

сложный метиловый эфир N-(3-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-3-пропил-1Н-пиразол-1-ил)-фенил)-карбаминовой кислоты, т пл 203°C,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-5-оксо-1-(3-трифторацетамидо-фенил)-1Н-пиразол-1-ил)-уксусной кислоты, т пл 190°C,

сложный этиловый эфир 2-(4-(2-этиланилинометил)-4,5-дигидро-1-(3-метансульфонамидофенил)-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-уксусной кислоты, т пл 174°C

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим готовым формам

Пример А стеклянные флаконы для инъекций

Раствор 100г активного вещества формулы I и 5г кислого динатрийфосфата в 3л двукратно дистиллированной воды доводят при помощи 2н соляной кислоты до pH 6,5, стерильно фильтруют, заливают во флаконы для инъекций, при стерильных условиях подвергают лиофилизации и стерильно закрывают. Каждый флакон для инъекций содержит 5мг активного вещества

Пример В свечи

Расплавляют смесь из 20г активного вещества формулы I с 100г соевого лецитина и 1400г какао-масла, наливают в формы и охлаждают. Каждая свеча содержит 20мг активного вещества

Пример С раствор

Приготавливают раствор из 1г активного вещества формулы I, 9,38г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 28,48г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  и 0,1г хлористого бензалкона в 940мл двукратно дистиллированной воды. Устанавливают величину pH 6,8, дополняют до 1л и стерилизуют облучением. Этот раствор можно применять в форме глазных капель

Пример D мазь

Смешивают 500мг активного вещества формулы I с 99,5мг вазелина при асептических условиях

Пример E таблетки

Смесь 1кг активного вещества формулы I, 4кг лактозы, 1,2кг картофельного крахмала, 0,2кг талька и 0,1кг стеарата магния формуют обычным образом в таблетки, так, чтобы каждая таблетка содержала 10мг активного вещества

Пример F драже

Аналогично примеру E прессуют таблетки, на которые затем обычным образом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя

Пример G капсулы

2кг активного вещества формулы I вводят в капсулы из твердой желатины, так, чтобы каждая капсула содержала 20мг активного вещества

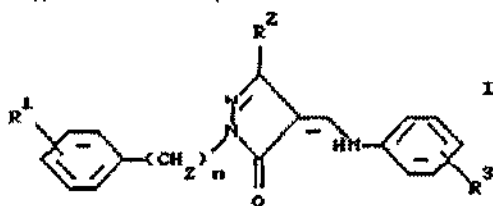
Пример H ампулы

Раствор 1кг активного вещества формулы I в 60л двукратно дистиллированной воды стерильно фильтруют, расфасовывают в ампулы, в стерильных условиях подвергают лиофилизации и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10мг активного вещества

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Изучена биологическая активность некоторых характерных соединений общей формулы (I), при-

веденная в таблице



Соединения формулы (I), где  $n=1$  помечены \*, в остальных соединениях  $n=0$ . Соединения, в которых  $R^1$ -фенил- $(CH_2)_n$ -группа заменены на пиримидильную группу, помечены \*\*

Таблица

$R^1$	$R^2$	$R^3$	$IC_{50}$	$T_{пл}$ , [°C]	Примеч.
4-NO <sub>2</sub>	Me	2-Et	0.5	220	18
4-(H <sub>2</sub> N-NH-CO-)	Me	2-Et	0.03	82.1	37
3-(1H-тетразол-5-ил-)	Me	2-Et	0.007	251.6	52
4-(морфолин-4-ил-)	Me	2-Et	0.2	275	3
3-(CH <sub>3</sub> CONH-)	Me	2-Et	0.15	263	4
4-(Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-Et	0.05	184	5
4-(Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-Et	0.06	260	6
4-(морфолин-4-ил-)	Me	2-бутокс	0.1	171	7
4-(морфолин-4-ил-)	Me	2-этокс	0.06	265	8
4-(4-метил-1-пиперазин-4-ил-)	Me	2-Et	0.05	254	9
3-(CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -)	Me	2-Et	0.05	192	108
3-(CH <sub>3</sub> O-CO-NH-)	Me	2-Et	0.08	229	11
4-(CH <sub>3</sub> -CO-NH-)	Me	2-Et	0.02	230	12
4-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-	Me	2-Et	0.02	268	13
4-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -)	Me	2-Et	0.3	231	14
3-(CF <sub>3</sub> -CO-NH-)	Me	2-Et	0.03	240	15
4-(Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-этокс	0.08	170	16
4-(Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-метокс	0.05	191	17
4-(Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-этокс	0.07	238	18
4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-CO-NH <sub>2</sub> -)	Me	2-метокс	0.4	212	19
4-(Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-этокс	0.1	208	20

Продолжение таблицы

$R^1$	$R^2$	$R^3$	$IC_{50}$	$T_{пл}$ , [°C]	Примеч.
4-(1-пиперазин-4-ил-)	Me	2-этокс	0.2	252	21
4-(трет-бутил-NH-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-этокс	0.1	254	22
4-(CH <sub>3</sub> CO-NH-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-этокс	0.1	282	23
4-(H <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-этокс	0.3	241	24
4-метокс *	пропил	2-Et	0.8	мало	25
2-пропокс *	пропил	2-Et	1	75.2	27
4-бром *	пропил	2-Et	0.4	126.8	28
4-NO <sub>2</sub>	пропил	2-Et	0.8	211.4	29
3-SO <sub>2</sub> H	пропил	2-Et	0.006	258.6	30
4-SO <sub>2</sub> H	пропил	2-Et	0.002	205.2	31
4-NO <sub>2</sub>	(A)	2-Et	0.01	224.5	32
4-COOH	Me	2-Et	0.01	291	33
** 2-пиримид	пропил	2-Et	0.3	151	34
** 2-пиримид	Me	2-Et	0.4	182.9	35
4-COOH	пропил	2-Et	0.003	254.5	36
4-(H <sub>2</sub> N-CO-)	Me	2-Et	0.02	225.2	38
4-(Et <sub>3</sub> N-CO-)	Me	2-Et	0.02	112.0	39
** 4-пиримид	пропил	2-Et	0.02	159.2	40
4-(Et <sub>3</sub> N-CO-)	пропил	2-Et	0.06	123	42
4-(4-этокс-1H-1H-CO-)	пропил	2-Et	0.03	48.7	43
4-(H <sub>2</sub> N-CO-)	пропил	2-Et	0.03	170.0	44
4-CN	пропил	2-Et	0.2	198.7	45
4-(1H-тетразол-5-ил-)	пропил	2-Et	0.002	248.6	60
4-COOP	Me	2-CF <sub>3</sub>	0.02	268.4	63
4-COOH	(A)	2-Et	0.0006	246	54
4-COOH	Me	(B)	0.04	267.9	55
4-COOH	Me	2-пропокс	0.06	259.6	56
4-COOH	Me	(C)	0.1	240.4	57
4-COOH	Me	2-метокс	0.2	> 300	58
4-COOH	Me	2-изопропокс	0.03	269.5	59
3-(H <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	Me	2-Et	0.05	229.2	60
4-CF <sub>3</sub> CONH-	(A)	2-Et	0.005	197	61
4-(CH <sub>3</sub> O-CO-NH-)	(A)	2-Et	0.004	145	62
4-(CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -)	(A)	2-Et	0.005	165	63
4-(Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	(A)	2-Et	0.003	145	64
4-(Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> -)	(A)	2-этокс	0.035	127	64
4-(CH <sub>3</sub> -CO-NH-)	(A)	2-Et	0.004	194	65

Me = метил, Et = этил

(A) = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O-CO-CH<sub>2</sub>- (B) = HC≡C-CH<sub>2</sub>O- (C) = H<sub>2</sub>C=CH-CH<sub>2</sub>O-