



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110816** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 17/00

A61P 31/10 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

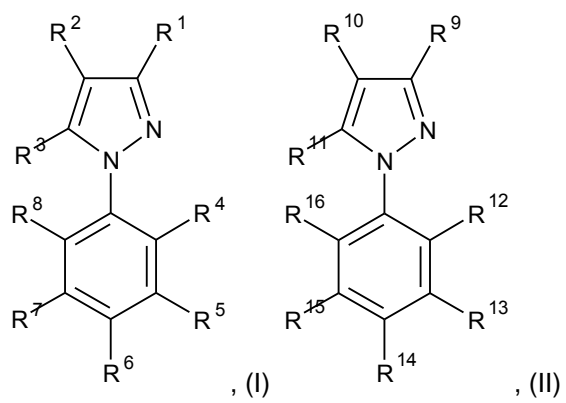
<p>(21) Номер заявки: а 2013 10519</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.01.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2016</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2011-017347</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.01.2011</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2013, Бюл.№ 23</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2016, Бюл.№ 4</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2012/051991, 30.01.2012</p>	<p>(72) Винахідник(и): Охяма Макото (JP), Табата Юдзі (JP), Ііда Маіко (JP), Канеда Каорі (JP), Такахата Со (JP)</p> <p>(73) Власник(и): МЕЙДЗІ СЕЙКА ФАРМА КО., ЛТД., 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-Ku, Tokyo 1048002, Japan (JP)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004/033432 A1, 22.04.2004 JP 63-68569 A, 28.03.1988</p>
--	---

(54) МІСЦЕВИЙ ПРОТИГРИБКОВИЙ ЗАСІБ

(57) Реферат:

Запропонований протигрибковий засіб від дерматомікозу, який містить як активний інгредієнт сполуку, що має скелет 2-(1H-піразол-1-іл)фенолу, представлену наступною формулою (I) або (II)

UA 110816 C2



або її сіль.

Галузь техніки

Даний винахід стосується нового 2-(1Н-піразол-1-іл)фенольного похідного або його фармацевтично прийнятної солі, придатних як протигрибковий засіб від дерматомікозу і протигрибковий засіб від дерматомікозу, що містить сполуку як активний інгредієнт.

5 Рівень техніки

Мікоз є захворюванням, яке викликається грибовою інфекцією у людини і тварин. Кандидоз, що викликається *Candida* spp., криптококоз, що викликається *Cryptococcus* spp., аспергільоз, що викликається *Aspergillus* spp., зигомікоз, що викликається *Zygomycetes*, дерматофітоз, що викликається *Trichophyton* spp., і інше відомі як типові мікози у людини (*Pathogenic Fungus and Mycosis* (Nanzando, Revised version 2), pp. 42-45; непатентний документ 1).

10 *Trichophyton* sp. є дерматофітом, який може бути збудником дерматомікозу і має здатність до руйнування кератину. Через вказану властивість *Trichophyton* sp. викликає дерматомікоз, проникаючи в шкіру, нігті і волосся (*Pathogenic Fungus and Mycosis* (Nanzando, Revised Version 2), pp. 184-187; непатентний документ 2).

15 Дерматофітний оніхомікоз є захворюванням нігтів, що викликається дерматофітами, супроводжуваним такими симптомами, як каламутність, потовщення, розрив і деформація нігтьових пластин. Повідомляється, що в Японії один з десяти, тобто близько 12 мільйонів, чоловік є хворими цим захворюванням. Дане захворювання часто виявляють у немолодих людей і тому потрібно стурбуватися подальшим зростанням числа пацієнтів в найближчі роки.

20 Існує повідомлення про те, що хворі діабетом сприйнятливі до даної хвороби і також вказується можливість виникнення серйозних ускладнень.

Для лікування дерматофітного оніхомікозу в Японії на даний час дозволені до застосування в клінічній практиці тільки пероральні протигрибкові засоби (ітраконазол і тербінафін). Місцеві протигрибкові засоби, застосовувані від поширеного дерматофітозу, не можуть проникати в кератин нігтів або нігтьову пластину і тому не можна очікувати, що будуть повністю ефективні. Лікарські взаємодії, захворювання печінки і побічні ефекти тривалого прийому викликають значну настороженість відносно пероральних протигрибкових засобів. Немолодим людям з високим ризиком дерматофітного оніхомікозу і пацієнтам з діабетом, ймовірно, доведеться приймати багато ліків. Тому для таких пацієнтів ускладнений прийом пероральних протигрибкових засобів для лікування дерматофітного оніхомікозу (*Br. J. of Dermatol.*, vol. 139(4), p. 665, 1998; непатентний документ 3).

35 Засіб в складі лаку для нігтів, для місцевого застосування, такий як аморолфін і циклопірокс, був схвалений і застосовувався за кордоном. Однак здатність проникнення в нігті вказаних засобів дуже низька, і не можна очікувати подальшого проникнення в клітини нігтьового матриксу. Тому ефективність вказаних засобів нижче, ніж ефективність пероральних лікарських препаратів. Нещодавно були проведені дослідження протигрибкових агентів і складів, що мають на меті поліпшення нігтьової проникності, але ніякі протигрибкові засоби з достатньою нігтьовою проникністю знайдені не були.

40 Як сполука зі скелетом 2-(1Н-піразол-1-іл)фенолу, відомий 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол з метильними групами в 3-положенні і 5-положенні піразольного циклу (*Annual Report by the Takeda Research Laboratories* (1963), 22, p. 27; непатентний документ 4). Дані сполуки призначені для запобігання проліферації мікобактерій туберкульозу. У непатентному документі 4 не описані інші 2-(1Н-піразол-1-іл)фенольні сполуки, ніж 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол.

45 Як сполуки зі скелетом 2-(1Н-піразол-1-іл)фенолу, інші, ніж 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол, відомі 2-(1Н-піразол-1-іл)фенол, 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-1,4-бензолдіол, 2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-1,4-бензолдіол і тому подібне. Вказані сполуки корисні для різних хімічних взаємодій і як речовина для суміші електролюмінесцентного елемента (патентний документ 1: патент Японії № 4284169) і світлостабілізатора (патентний документ 2: викладена патентна публікація Іспанії № 20158648) або тому подібного.

50 Крім того, WO 2003/005999 (патентний документ 3) описує 2-(5-аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)-5-метилфенол.

Вказані документи попереднього рівня техніки не передбачають і не описують активність проти трихофітонів сполук зі скелетом 2-(1Н-піразол-1-іл)фенолу.

55 Список документів попереднього рівня техніки

Патентний документ 1: патент № 4284169.

Патентний документ 2: викладена патентна публікація Іспанії № 20158648.

Патентний документ 3: WO 2003/005999.

60 Непатентний документ 1: *Pathogenic Fungus and Mycosis* (Nanzando, Revised Version 2), pp. 42-45.

Непатентний документ 2: Pathogenic Fungus and Mycosis (Nanzando, Revised Version 2), pp. 184-187.

Непатентний документ 3: Br. J. of Dermatol., vol. 139(4), p. 665, 1998.

Непатентний документ 4: Annual Report by the Takeda Research Laboratories (1963) 22, p. 27.

5 Короткий опис винаходу

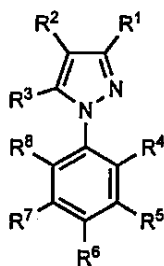
Проблеми, вирішувані винаходом

Як згадано вище, була бажаною розробка сполук як місцевого терапевтичного засобу від дерматофітного оніхомікозу, які мають не тільки активність проти трихофітонів, але також високу проникність в нігті. Таким чином, мета даного винаходу полягає в одержанні сполуки, яка

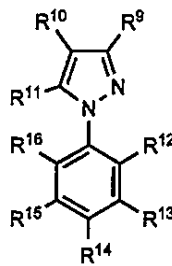
10 має активність проти трихофітонів, а також нігтьову проникність.

Засоби розв'язання проблем

Авторами даного винаходу встановлено, що сполука зі скелетом 2-(1H-піразол-1-іл)фенолу, представлена наступною формулою (I) або (II)



(I)

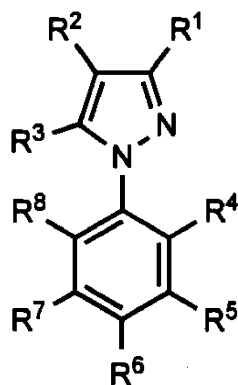


(I I)

15 або її сіль несподівано має суттєву активність проти трихофітонів і, крім того, високу нігтьову проникність. Даний винахід оснований на вказаних знахідках.

Таким чином, даний винахід являє собою наступне:

(1) сполуку, представлену наступною формулою (I)



(I)

20 де:

R¹ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл або трифторметил;

R² означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, галоген, -COO(C₁₋₆-алкіл) або -(CH₂)₁₋₃COOR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл);

R³ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, аміно, трифторметил або -OR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл);

25 R⁴ означає гідроксильну групу;

R⁵ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, гідроксильну групу або галоген;

R⁶ означає C₁₋₆-алкіл, трифторметил, галоген, аміно, -NR^aR^b, нітро, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, -CONR^aR^b, -COO(C₁₋₆-алкіл), -COOH, -(CH₂)₁₋₃COOR або -OR^a (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C₁₋₆-алкіл або C₁₋₆-ацил);

30 R⁷ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, -OR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл) або галоген; і

R⁸ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро,

за умови, що, коли R^1 означає атом водню, R^3 не може означати атом водню, і сполука, в якій R^1 означає трет-бутил, R^3 означає аміно, R^4 означає гідроксильну групу і R^6 означає метил, виключається,

або її сіль;

5 (2) сполуку за пунктом (1),

де:

R^1 означає C_{1-6} -алкіл або трифторметил; і

R^3 означає C_{1-6} -алкіл, трифторметил або -OR (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл),

або її сіль;

10 (3) сполуку за пунктом (1),

де:

R^1 означає C_{1-6} -алкіл; і

R^3 означає C_{1-6} -алкіл,

або її сіль;

15 (4) сполуку за пунктом (1),

де:

R^1 означає C_{1-4} -алкіл;

R^2 означає атом водню, C_{1-4} -алкіл або галоген;

R^3 означає C_{1-4} -алкіл;

20 R^4 означає гідроксильну групу;

R^5 означає атом водню;

R^6 означає C_{1-4} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-4} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-4}$ -алкіл), $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-4} -алкіл або C_{1-4} -ацил);

25 R^7 означає атом водню; і

R^8 означає атом водню, C_{1-4} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро,

або її сіль;

(5) сполуку за пунктом (1),

30 де:

R^1 означає метил;

R^2 означає атом водню, метил або галоген;

R^3 означає метил;

R^4 означає гідроксильну групу;

35 R^5 означає атом водню;

R^6 означає C_{1-3} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-3} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-3}$ -алкіл), $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-3} -алкіл, R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-3} -алкіл або C_{1-3} -ацил);

40 R^7 означає атом водню; і

R^8 означає атом водню,

або її сіль;

(6) запропоновану сполуку, що являє собою:

2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-фторфенол,

45 2-(5-гідрокси-3-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

2-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)фенол,

2-(3,5-бістрифторметил)-1Н-піразол-1-іл)фенол,

2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

2-(5-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

50 2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

2-(5-аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

4-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

2-хлор-6-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

55 2-(3,5-діетил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,2-діол,

2-(4-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

5-фтор-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

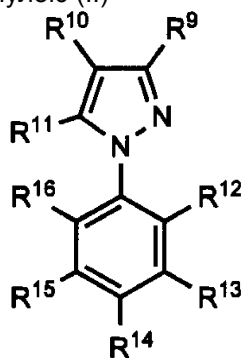
4-фтор-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,

60 2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-фторфенол,

етил-1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбоксилат,
 метил-3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)пропаноат,
 2-(4-бутил-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-фторфенол,
 5 5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-нітрофенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-нітрофенол,
 3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)пропіонову кислоту,
 5-хлор-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 10 5-аміно-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-нітро-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 5-аміно-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 метил-4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбоксилат,
 15 3-аміно-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбонову кислоту,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідрокси-N,N-диметилбензамід,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід,
 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)бензолкарбонову кислоту,
 20 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)бензамід,
 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метоксифенол,
 25 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-гідроксиметилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метиламінофенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-трифторметилфенол,
 30 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-6-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-етилфенол,
 2-(4-фтор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-бром-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-бром-2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 35 5-бром-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат,
 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат,
 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенілацетат,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метокси-5-метилфенол,
 40 4-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4,5-диметилфенол або
 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 або її сіль.

У іншому варіанті здійснення даний винахід представляє:

45 (7) протигрибковий засіб від дерматомікозу, який включає сполуку, представлену наступною формулою (II)



(I I)

де:

R^9 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або трифторметил;

R^{10} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, галоген, $-\text{COO}(C_{1-6}\text{-алкіл})$ або $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл);

5 R^{11} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, аміно, трифторметил або $-\text{OR}$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл);

R^{12} означає гідроксильну групу;

R^{13} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу або галоген;

10 R^{14} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, нітро, гідроксі- C_{1-6} -алкіл, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{COO}(C_{1-6}\text{-алкіл})$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$ або $-\text{OR}^a$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -ацил);

R^{15} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, $-\text{OR}$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл) або галоген; і

15 R^{16} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро, або її сіль;

(8) засіб від дерматофітного оніхомікозу, викликаного трихофітонами, що включає сполуку за пунктом (1) або (7) або її сіль;

(9) протигрибковий засіб від дерматомікозу за пунктом (7), який являє собою засіб для місцевого застосування;

20 (10) засіб від оніхомікозу, викликаного трихофітонами, за пунктом (8), який являє собою засіб для місцевого застосування.

Термін " C_{1-6} -алкіл" або " C_{1-6} -алкіл" як частина групи, як використано тут, означає алکیلну групу з числом вуглеців 1-6. Така алکیلна група може бути лінійною, розгалуженою або циклічною. Приклади включають C_{1-6} -алکیلну групу, таку як метил, етил, пропіл, ізопропіл, 25 бутил, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил і гексил; і C_{3-6} -циклоалکیلну групу, таку як циклопропіл, циклобутіл, циклопентил і циклогексил.

Термін " C_{1-6} -ацил" або " C_{1-6} -ацил" як частина групи, як використано тут, означає ацильну групу з числом вуглеців 1-6. Така ацильна група може бути лінійною, розгалуженою або циклічною. Приклади включають форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил і ізобутирил. Переважні 30 приклади включають форміл, ацетил, пропіоніл і бутирил.

"Галоген", як використано тут, включає фтор, хлор, бром і йод.

Термін " $-\text{OR}$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл)", що стосується групи або частини групи, як використано тут, означає гідроксильну групу або C_{1-6} -алкілокси. " C_{1-6} -алкіл" визначається як вищезгаданий " C_{1-6} -алкіл".

35 У " $-\text{OR}^a$ ", що являє собою групу або частину групи, як використано тут, R^a означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -ацил і " $-\text{OR}^a$ " означає гідроксильну групу, C_{1-6} -алкілокси або C_{1-6} -ацилокси. " C_{1-6} -алкіл" визначається як вищезгаданий " C_{1-6} -алкіл".

У наведеній вище формулі (I) R^1 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або трифторметил; переважно C_{1-6} -алкіл або трифторметил; більш переважно C_{1-6} -алкіл і ще переважніше C_{1-3} -алкіл. 40

Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл і трифторметил. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, етил, бутіл, трет-бутіл і трифторметил. Найбільш переважні приклади включають метил.

45 R^2 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, галоген, $-\text{COO}(C_{1-6}\text{-алкіл})$ або $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл). R^2 переважно означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або галоген і більш переважно означає атом водню, C_{1-3} -алкіл або галоген.

Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, хлор, бром, фтор, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, 50 гідроксикарбонілметил і гідроксикарбонілетил. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, етил, бутіл, трет-бутіл, хлор, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілметил і гідроксикарбонілетил. Найбільш переважні приклади включають атом водню, метил і галоген.

55 R^3 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, аміно, трифторметил або $-\text{OR}$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл). Переважні приклади включають атом водню, C_{1-6} -алкіл, трифторметил і $-\text{OR}$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл). Більш переважні приклади включають C_{1-6} -алкіл і ще більш переважні приклади включають C_{1-3} -алкіл.

Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, аміно, трифторметил, гідроксильну групу, метокси і етокси. Переважні приклади включають атом водню, метил, етил, аміно, трифторметил і гідроксильну групу. Найбільш 60 переважні приклади включають метил.

R^4 означає гідроксильну групу.

R^5 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу або галоген і переважно означає атом водню або C_{1-4} -алкіл.

Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, хлор, бром і фтор. Переважні приклади включають атом водню, метил, хлор і гідроксильну групу. Більш переважні приклади включають гідроксильну групу, хлор і метил і найбільш переважний приклад включає атом водню.

R^6 означає C_{1-6} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-6} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-6}\text{-алкіл})$, $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -ацил). Переважні приклади включають C_{1-4} -алкіл, трифторметил, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-4} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-4}\text{-алкіл})$, $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-4} -алкіл або C_{1-4} -ацил).

Більш переважні приклади включають C_{1-3} -алкіл, трифторметил, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-3} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-3}\text{-алкіл})$, $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-3} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-3} -алкіл або C_{1-3} -ацил).

Конкретні приклади включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, трифторметил, хлор, бром, фтор, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, нітро, гідроксиметил, гідроксietил, гідроксипропіл, карбамоїл, N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, $-COOH$, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил, гідроксикарбонілетил, метокси, етокси, ацетилокси, пропіонілокси і гідроксильну групу. Більш переважні приклади включають метил, етил, трифторметил, хлор, фтор, аміно, метиламіно, нітро, гідроксиметил, карбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, $-COOH$, метокси, ацетилокси і гідроксильну групу.

R^7 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл) або галоген і переважно означає атом водню, C_{1-4} -алкіл або $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл).

Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, метокси, етокси, пропілокси, гідроксильну групу, хлор, бром і фтор. Переважні приклади включають атом водню, метил, метокси, пропілокси, трет-бутилокси, хлор, фтор і гідроксильну групу. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, метокси і хлор і найбільш переважні приклади включають атом водню.

R^8 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро; переважно означає атом водню, C_{1-4} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро і більш переважно означає атом водню, C_{1-3} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро.

Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, аміно і нітро. Переважні приклади включають атом водню, метил, гідроксильну групу, аміно і нітро. Найбільш переважні приклади включають атом водню.

За умови, що, коли R^1 означає атом водню, R^3 не є атомом водню, і сполука, де R^1 означає трет-бутил, R^3 означає аміно, R^4 означає гідроксильну групу і R^6 означає метил, виключається.

У наведеній вище формулі (II) R^9 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або трифторметил. Переважні приклади включають атом водню, C_{1-4} -алкіл і трифторметил. Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил і трифторметил. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, етил, бутил, трет-бутил і трифторметил.

R^{10} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, галоген, $-COO(C_{1-6}\text{-алкіл})$ або $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл). Переважні приклади включають атом водню, C_{1-4} -алкіл, галоген, $-COO(C_{1-4}\text{-алкіл})$ і $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл).

Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, хлор, бром, фтор, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил і гідроксикарбонілетил. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, етил, бутил, трет-бутил, хлор, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілметил і гідроксикарбонілетил.

R^{11} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, аміно, трифторметил або $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл). Переважні приклади включають атом водню, C_{1-4} -алкіл, аміно, трифторметил і $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл). Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, аміно, трифторметил, гідроксильну групу, метокси і

етокси. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, етил, аміно, трифторметил і гідроксильну групу.

R^{12} означає гідроксильну групу.

R^{13} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу або галоген. Переважні приклади включають атом водню, C_{1-4} -алкіл, гідроксильну групу і галоген. Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, хлор, бром і фтор. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, хлор і гідроксильну групу.

R^{14} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-6} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-6}$ -алкіл), $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -ацил).

Переважні приклади включають атом водню, C_{1-4} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-4} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-4}$ -алкіл), $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-4} -алкіл або C_{1-4} -ацил).

Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, трифторметил, хлор, бром, фтор, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, нітро, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, карбамоїл, N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, $-COOH$, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил, гідроксикарбонілетил, метокси, етокси, ацетилокси, пропіонілокси і гідроксильну групу. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, етил, трифторметил, хлор, фтор, аміно, метиламіно, нітро, гідроксиметил, карбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, $-COOH$, метокси, ацетилокси і гідроксильну групу.

R^{15} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл) або галоген. Переважні приклади включають атом водню, C_{1-4} -алкіл, $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл) і галоген. Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, метокси, етокси, пропілокси, трет-бутилокси, гідроксильну групу, хлор, бром і фтор. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, хлор, фтор і гідроксильну групу.

R^{16} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро. Переважні приклади включають атом водню, C_{1-4} -алкіл, гідроксильну групу, аміно і нітро. Конкретні приклади включають атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, аміно і нітро. Більш переважні приклади включають атом водню, метил, гідроксильну групу, аміно і нітро.

Даний винахід складає сполука, представлена формулою (I), або її сіль. Як інший варіант здійснення даний винахід також представляє протигрибковий засіб від дерматомікозу, що включає сполуку, представлену формулою (II), або її сіль. Переважні приклади включають засіб від дерматофітного оніхомікозу, викликаного трихофітонами, і більш переважні приклади включають місцевий протигрибковий засіб від дерматомікозу і місцевий засіб від дерматофітного оніхомікозу, викликаного трихофітонами.

Даний винахід представляє сполуку, представлену вищезгадану формулою (I), де:

R^1 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або трифторметил;

R^2 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, галоген, $-COO(C_{1-6}$ -алкіл) або $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл);

R^3 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, аміно, трифторметил або $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл);

R^4 означає гідроксильну групу;

R^5 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу або галоген;

R^6 означає C_{1-6} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-6} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-6}$ -алкіл), $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -ацил);

R^7 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл) або галоген; і

R^8 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро,

за умови, що, коли R^1 означає атом водню, R^3 не може означати атом водню, і сполука, де R^1 означає трет-бутил, R^3 означає аміно, R^4 означає гідроксильну групу і R^6 означає метил, виключається,

або її сіль.

Переважно в наведеній вище формулі (I) R^1 означає атом водню, C_{1-4} -алкіл або трифторметил; R^2 означає атом водню, C_{1-4} -алкіл, галоген, $-COO(C_{1-4}\text{-алкіл})$ або $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл); R^3 означає атом водню, C_{1-4} -алкіл, аміно, трифторметил або $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл); R^4 означає гідроксильну групу; R^5 означає атом водню, C_{1-4} -алкіл, гідроксильну групу або галоген; R^6 означає C_{1-4} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідрокси- C_{1-4} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-4}\text{-алкіл})$, $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-4} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-4} -алкіл або C_{1-4} -ацил); R^7 означає атом водню, C_{1-4} -алкіл, $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл) або галоген; і R^8 означає атом водню, C_{1-4} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро, за умови, що, коли R^1 означає атом водню, R^3 не може означати атом водню, і сполука, де R^1 означає трет-бутил, R^3 означає аміно, R^4 означає гідроксильну групу і R^6 означає метил, виключається.

У переважному варіанті конкретного замісника формули (I) R^1 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил або трифторметил; R^2 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, хлор, бром, фтор, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил або гідроксикарбонілетил; R^3 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, аміно, трифторметил, гідроксильну групу, метокси або етокси; R^4 означає гідроксильну групу; R^5 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, хлор, бром або фтор; R^6 означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, трифторметил, хлор, бром, фтор, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, нітро, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, карбамоїл, N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, -COOH, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил, гідроксикарбонілетил, метокси, етокси, ацетилокси, пропіонілокси або гідроксильну групу; R^7 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, метокси, етокси, пропілокси, трет-бутилокси, гідроксильну групу, хлор, бром або фтор; i R^8 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, аміно або нітро, за умови, що, коли R^1 означає атом водню, R^3 не може означати атом водню, і сполука, де R^1 означає трет-бутил, R^3 означає аміно, R^4 означає гідроксильну групу і R^6 означає метил, виключається.

Більш переважно R^1 означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл або трифторметил; R^2 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, хлор, бром, фтор, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил або гідроксикарбонілетил; R^3 означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, трифторметил, гідроксильну групу, метокси або етокси; R^4 означає гідроксильну групу; R^5 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, гідроксильну групу, хлор, бром або фтор; R^6 означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, трифторметил, хлор, бром, фтор, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, нітро, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, карбамоїл, N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, -COOH, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил, гідроксикарбонілетил, метокси, етокси, ацетилокси, пропіонілокси або гідроксильну групу; R^7 означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, метокси, етокси, пропілокси, трет-бутилокси, гідроксильну групу, хлор, бром або фтор; $i R^8$ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, гідроксильну групу, аміно, нітро, за умови, що сполука, де R^1 означає трет-бутіл, R^3 означає аміно, R^4 означає гідроксильну групу і R^6 означає метил, виключається.

Ще більш переважно R¹ означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил або трет-бутил; R² означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, хлор, бром, фтор, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил або гідроксикарбонілетил; R³ означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил або трет-бутил; R⁴ означає гідроксильну групу; R⁵ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, хлор, бром або фтор; R⁶ означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, трифторметил, хлор, бром, фтор, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, нітро, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, карбамоїл, N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл,

метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, -COOH, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил, гідроксикарбонілетил, метокси, етокси, ацетилокси, пропіонілокси або гідроксильну групу; R⁷ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, метокси, етокси, пропілокси, трет-бутилокси, гідроксильну групу, хлор, бром або фтор; i R⁸ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, аміно або нітро.

У більш переважному варіанті формули (I) R¹ означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил або трет-бутил; R² означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, хлор, бром або фтор; R³ означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил або трет-бутил; R⁴ означає гідроксильну групу; R⁵ означає атом водню; R⁶ означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, трифторметил, хлор, бром, фтор, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, нітро, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, карбамоїл, N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, -COOH, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил, гідроксикарбонілетил, метокси, етокси, ацетилокси, пропіонілокси або гідроксильну групу; R⁷ означає атом водню i R⁸ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, аміно або нітро.

Найбільш переважно R¹ означає метил; R² означає атом водню, метил або хлор; R³ означає метил; R⁴ означає гідроксильну групу; R⁵ означає атом водню; R⁶ означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, трифторметил, хлор, бром, фтор, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, нітро, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, карбамоїл, N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, -COOH, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил, гідроксикарбонілетил, метокси, етокси, ацетилокси, пропіонілокси або гідроксильну групу; R⁷ означає атом водню i R⁸ означає атом водню.

Даний винахід представляє протигрибковий засіб від дерматомікозу, що включає сполуку, представлену наведеною вище формулою (II), або її сіль, де R⁹ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл або трифторметил; R¹⁰ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, галоген, -COO(C₁₋₆-алкіл) або -(CH₂)₁₋₃COOR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл); R¹¹ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, аміно, трифторметил або -OR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл); R¹² означає гідроксильну групу; R¹³ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, гідроксильну групу або галоген; R¹⁴ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, трифторметил, галоген, аміно, -NR^aR^b, нітро, гідрокси, C₁₋₆-алкіл, -CONR^aR^b, -COO(C₁₋₆-алкіл), -COOH, -(CH₂)₁₋₃COOR або -OR^a (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл, i R^a i R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного i означають атом водню, C₁₋₆-алкіл або C₁₋₆-ацил); R¹⁵ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, -OR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл) або галоген; i R¹⁶ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро.

Переважно R⁹ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл або трифторметил; R¹⁰ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл, галоген, -COO(C₁₋₄-алкіл) або -(CH₂)₁₋₃COOR (R означає атом водню або C₁₋₄-алкіл); R¹¹ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл, аміно, трифторметил або -OR (R означає атом водню або C₁₋₄-алкіл); R¹² означає гідроксильну групу; R¹³ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл, гідроксильну групу або галоген; R¹⁴ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл, трифторметил, галоген, аміно, -NR^aR^b, нітро, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, -CONR^aR^b, -COO(C₁₋₄-алкіл), -COOH, -(CH₂)₁₋₃COOR або -OR^a (R означає атом водню або C₁₋₄-алкіл, i R^a i R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного i означають атом водню, C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-ацил); R¹⁵ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл, -OR (R означає атом водню або C₁₋₄-алкіл) або галоген; i R¹⁶ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро.

У більш переважному варіанті формули (II) R⁹ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил або трифторметил; R¹⁰ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, хлор, бром, фтор, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілетил, етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил або гідроксикарбонілетил; R¹¹ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, аміно, трифторметил, гідроксильну групу, метокси або етокси; R¹² означає гідроксильну групу; R¹³ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, хлор, бром або фтор; R¹⁴ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, трифторметил, хлор, бром, фтор, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, нітро, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, карбамоїл, N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, етилоксикарбоніл, -COOH, метилоксикарбонілетил,

етилоксикарбонілетил, метилоксикарбонілметил, етилоксикарбонілметил, гідроксикарбонілметил, гідроксикарбонілетил, метокси, етокси, ацетилокси, пропіонілокси або гідроксильну групу; R¹⁵ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, метокси, етокси, пропілокси, трет-бутилокси, гідроксильну групу, хлор, бром або фтор; і R¹⁶ означає атом водню, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, трет-бутил, гідроксильну групу, аміно або нітро.

Більш переважно R⁹ означає атом водню, метил, етил, бутил, трет-бутил або трифторметил; R¹⁰ означає атом водню, метил, етил, бутил, трет-бутил, фтор, хлор, етилоксикарбоніл, метилоксикарбонілметил або гідроксикарбонілетил; R¹¹ означає атом водню, метил, етил, аміно, трифторметил або гідроксильну групу; R¹² означає гідроксильну групу; R¹³ означає атом водню, метил, хлор або гідроксильну групу; R¹⁴ означає атом водню, метил, етил, трифторметил, хлор, фтор, аміно, метиламіно, нітро, гідроксиметил, карбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, метилоксикарбоніл, -COOH, метокси, ацетилокси або гідроксильну групу; R¹⁵ означає атом водню, метил, метокси, хлор, фтор або гідроксильну групу; і R¹⁶ означає атом водню, метил, гідроксильну групу, аміно або нітро.

Конкретною сполукою формули (I) або (II) є:

2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-4-фторфенол,
 2-(5-гідрокси-3-метил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-бістрифторметил)-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-метил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-аміно-3-трет-бутил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 4-хлор-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-хлор-6-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,2-діол,
 2-(4-етил-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 5-фтор-2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 4-фтор-2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-фторфенол,
 етил-1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилат,
 метил-3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)пропаноат,
 2-(4-бутил-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-фторфенол,
 5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-нітрофенол,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-нітрофенол,
 3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)пропіонова кислота,
 5-хлор-2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 5-аміно-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 5-нітро-2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 5-аміно-2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 метил-4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбоксилат,
 3-аміно-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбонова кислота,
 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідрокси-N,N-диметилбензамід,
 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід,
 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)бензолкарбонова кислота,
 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)бензамід,
 4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метоксифенол,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-гідроксиметилфенол,
 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метиламінофенол,

- 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-трифторметилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-6-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-етилфенол,
 5 2-(4-фтор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-бром-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-бром-2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-бром-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат,
 10 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат,
 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенілацетат,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метокси-5-метилфенол,
 4-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4,5-диметилфенол або
 15 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 або її сіль.
- Крім того, конкретними сполуками формули (II), в якій R¹⁴ означає атом водню, є:
- 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-фторфенол,
 20 2-(1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-гідрокси-3-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-бістрифторметил)-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 25 2-(5-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-хлор-6-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 30 2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-діетил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,2-діол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,4-діол,
 2-(4-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 35 2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,4-діол,
 4-фтор-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 етил-1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбоксилат,
 метил-3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)пропаноат,
 2-(4-бутил-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 40 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-нітрофенол,
 3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)пропіонова кислота,
 3-аміно-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метилфенол,
 45 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-6-метилфенол або
 2-(4-фтор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 або її сіль.

Як інший варіант здійснення даний винахід представляє протигрибковий засіб від
 50 дерматомікозу, що містить сполуку за будь-яким з вищезгаданих пунктів (1)-(6) або її сіль. Більш
 переважно даний винахід представляє засіб від дерматофітного оніхомікозу, викликаного
 трихофітонами, що включає сполуку за будь-яким з вищезгаданих пунктів (1)-(6) або її сіль.

Сполука за даним винаходом може приймати форму солі. Точніше, вказана сполука може
 55 бути використана у формі фармацевтично прийнятної солі, утвореної з неорганічною кислотою,
 органічною кислотою або основою. "Фармацевтично прийнятна сіль" загальновідома з рівня
 техніки. Наприклад, Berge S. M. et al. детально описують фармацевтично прийнятну сіль в
 Journal of Pharmaceutical Sciences, 66 р. 1 і далі (1977). Характерні кислотно-адитивні солі
 включають солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, сульфат, нітрат, гідробромід,
 60 гідройодид і фосфат; солі органічних карбонових кислот, такі як ацетат, трифторацетат, лактат,
 цитрат, оксалат, сукцинат, глутарат, малат, тартрат, фумарат, манделат, малеат, бензоат,

нікотинат і фталат; солі органічних сульфокислот, такі як метансульфонат, етансульфонат, 2-гідроксietансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, 2-нафталінсульфонат і камфорсульфонат; і солі кислих амінокислот, такі як аспартат і глутамат, але не обмежуються наведеними прикладами. Переважні приклади кислотно-адитивних солей включають сіль з неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота; або сіль з органічною кислотою, такою як щавлева кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота і лимонна кислота. Більш переважні приклади включають сіль з хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою і метансульфоною кислотою.

Основно-адитивна сіль може бути одержана *in situ* в ході кінцевого процесу виділення/очищення сполуки за даним винаходом, при взаємодії частини молекули, що містить групу карбонової кислоти або фенольну гідроксильну групу, з придатною основою. Фармацевтично прийнятні солі включають солі лужних металів, такі як сіль літію, сіль натрію і сіль калію; солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію і сіль магнію; сіль алюмінію і сіль амонію; також солі органічних основ, такі як сіль метиламіну, сіль диметиламіну, сіль етиламіну, сіль діетиламіну, сіль триметиламіну, сіль триетиламіну, сіль тетраметиламону, сіль тетраетиламону, сіль піридину, сіль піколіну, сіль етаноламіну, сіль діетаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль трисгідроксиметиламінометану, сіль піперидину, сіль піперазину, сіль дициклогексиламіну і сіль N,N-дибензилетилендіаміну; і солі основних амінокислот, такі як сіль аргініну, сіль лізину і сіль орнітину, але не обмежуються наведеними прикладами. Переважні приклади основно-адитивних солей включають адитивні солі з натрієм, калієм, кальцієм, етаноламіном і трисгідроксиметиламінометаном. Більш переважні приклади включають адитивні солі з натрієм, калієм і трисгідроксиметиламінометаном.

Крім того, сполука за даним винаходом може бути використана у формі сольвату. Як використано тут, термін "сольват" означає комплекси різного стехіометричного складу, утворені розчиною речовиною (сполукою формули (I) або формули (II) за даним винаходом або відповідною сіллю) і розчинником. Розчинник для цілей даного винаходу переважно являє собою розчинник, який не інгібує біологічну активність розчиненої речовини і є фармацевтично прийнятним. Приклади придатних розчинників включають воду, метанол, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, етилацетат і бутилацетат, але не обмежуються перерахованими. Переважні приклади розчинника для сольвату включають воду, етанол і етилацетат.

Сполуку формули (I) або (II) за даним винаходом допустимо приймати перорально або парентерально, згідно із загальноприйнятим способом, у вигляді фармацевтичної композиції в суміші з фармакологічно прийнятним носієм, наприклад, у формі таблетки (включаючи таблетку, покриту цукровою оболонкою, і таблетку з плівковою оболонкою), порошку, гранули, капсули (включаючи м'яку капсулу), рідини, ін'єкційного препарату, супозиторія, таблетки з контрольованим вивільненням, лосьйону, лініменту, примочки, мазі, пластиру, спиртового розчину, суспензованого засобу, емульсії, фармацевтичних препаратів, що доставляються трансдермально, крему, аерозолу і засобу, що входить до складу лаку для нігтів.

Як фармакологічно прийнятний носій, який може бути використаний для одержання фармацевтичного препарату за даним винаходом, можна згадати різні органічні або неорганічні речовини-носії, звичайно застосовувані як матеріал для фармацевтичних препаратів, що включають, наприклад, наповнювачі, мастильні речовини, ковзні речовини, розпушувачі для твердих фармацевтичних препаратів; і розчинники, солюбілізуючі речовини, суспендуєчі речовини, ізотонуючі речовини, буферні речовини, заспокійливий засіб для рідких фармацевтичних препаратів. Крім того, допоміжні речовини, такі як звичайні консерванти, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі, поглиначі і зволожувачі, можуть бути додані, за необхідності.

Як ексципієнт, наприклад, можуть бути згадані лактоза, білий цукор, D-маніт, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічна целюлоза і легка безводна кремнієва кислота.

Як лубрикант, наприклад, можуть бути згадані магній стеариновокислий, кальцій стеариновокислий, тальк і колоїдний діоксид кремнію.

Як зв'язуюча речовина, наприклад, можуть бути згадані кристалічна целюлоза, білий цукор, D-маніт, декстрин, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, крохмаль, сахароза, желатин, метилцелюлоза і натрійкарбоксиметилцелюлоза.

Як дезінтегрант, наприклад, можуть бути згадані крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, кальційкарбоксиметилцелюлоза, кроскармелоза натрію, натрійкарбоксиметилкрохмаль і L-гідроксипропілцелюлоза.

Як розчинник, наприклад, можуть бути згадані вода для ін'єкції, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутна олія, кукурудзяна олія і оливкова олія.

Як солюбілізує речовина, наприклад, можуть бути згадані поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, бензилбензоат, етанол, трисамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію і лимоннокислий натрій.

5 Як суспендує речовина, наприклад, можуть бути згадані поверхнево-активна речовина, така як стеарилтриетаноламін, натрійлаурилсульфат, лауриламінпропіонова кислота, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид і гліцерилмоностеарат; і гідрофільні макромолекули, наприклад полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза і гідроксипропілцелюлоза.

10 Як ізотонуюча речовина, наприклад, можуть бути згадані глюкоза, D-сорбіт, хлорид натрію, гліцерин і D-маніт.

Як буферна речовина, наприклад, можуть бути згадані буферні розчини фосфату, ацетату, карбонату і цитрату.

Як заспокійливий засіб, наприклад, може бути згаданий бензиловий спирт.

15 Як консервант, наприклад, можуть бути згадані п-гідроксибензоатні складні ефіри, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенолиловий спирт, дегідрасетова кислота і сорбінова кислота.

Як антиоксиданти, наприклад, можуть бути згадані сульфід, аскорбінова кислота і α -токоферил.

20 Даний винахід переважно представляє засіб для місцевого застосування, і будь-яку дозовану форму, використовувану для місцевих фармацевтичних композицій, можна застосовувати без яких-небудь конкретних обмежень, включаючи лосьйон, лінімент, примочку, мазь, пластр, спиртовий розчин, суспендований засіб, емульсію, фармацевтичний препарат, що доставляється трансдермально, рідину, крем, аерозоль і засіб, що входить до складу лаку для нігтів. Особливо переважні засіб, що входить до складу лаку для нігтів, лосьйон, рідина, крем, пластр і тому подібне.

25 Місцевий протигрибковий засіб від дерматомікозу за даним винаходом може містити будь-які компоненти, звичайно використовувані для фармацевтичних композицій в межах, що не ослаблюють ефект даного винаходу. Такі компоненти включають, наприклад, вуглеводні, такі як вазелін і мікрокристалічний віск; складні ефіри, такі як масло жожоба, спермацетовий віск, триацетин, триетилцитрат і бутилацетат; тригліцерида, такі як яловиче сало і оливкова олія; вищі спирти, такі як цетанол і олеїловий спирт; жирні кислоти, такі як стеаринова кислота і олеїнова кислота; спирти, такі як етанол і ізопропанол; поліспирти, такі як гліцерин і 1,3-бутандіол; вода, неіоногенні поверхнево-активні речовини, аніоногенні поверхнево-активні речовини, катіоногенні поверхнево-активні речовини, амфотерні поверхнево-активні речовини, полівінілпіролідон, загусники, такі як карбопол, консерванти, поглиначі ультрафіолетових променів, антиоксиданти, пігменти і порошки.

35 Фармацевтична композиція для місцевого застосування за даним винаходом може бути одержана переробкою будь-яких перерахованих компонентів із сполукою формули (I) або (II) загальноприйнятим способом.

40 Вміст сполуки формули (I) або (II) в фармацевтичному препараті за даним винаходом складає приблизно від 0,01 до 100 мас. % з розрахунку на весь фармацевтичний препарат.

Хоч величина дози змінюється залежно від приймаючого пацієнта, способу введення, захворювання і іншого, при введенні, наприклад, дорослим як місцевого протигрибкового засобу від дерматомікозу, активний інгредієнт - сполука формули (I) або (II), може бути введений в 45 кількості 0,5-15% у вигляді разової або розділених добових доз. Або активний інгредієнт може бути введений однократно на 2-7 дні.

50 Переважно введення здійснювати щоденно. Зокрема, оскільки даний винахід стосується високої проникності відносно дерматофітного оніхомікозу, можливе виняткове перенесення активного інгредієнта в нігті, в порівнянні із загальноприйнятими засобами для місцевого застосування, в результаті чого можна лікувати дерматофітний оніхомікоз тільки засобом для місцевого застосування без тривалого прийому пероральних протигрибкових засобів. Хоч повторний вияв і реінфекція викликають серйозний неспокій при дерматофітному оніхомікозі, такий повторний вияв і реінфекція можуть бути попереджені введенням місцевого протигрибкового засобу від дерматомікозу за даним винаходом протягом одного або двох 55 тижнів після зниження інтенсивності захворювання. Місцевий протигрибковий засіб від дерматомікозу за даним винаходом забезпечує, таким чином, профілактичну дію.

Ефекти винаходу

Отже, запропонований протигрибковий засіб від дерматомікозу, що має високу активність проти трихофітонів. Крім того, оскільки сполука за даним винаходом характеризується

незвичайним ефектом відносно нігтьової проникності, розроблений місцевий засіб проти дерматофітного оніхомікозу, лікування якого було важким.

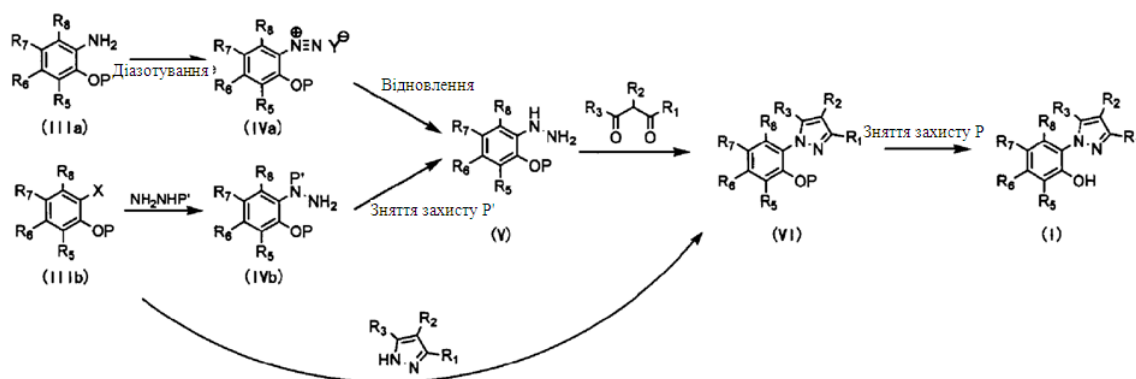
Таким чином, можна уникнути лікарських взаємодій, захворювань печінки і побічних ефектів тривалого прийому, що викликали значну настороженість відносно пероральних протигрибкових засобів, і тепер можливе лікування немолодих людей і пацієнтів з діабетом, які страждають дерматофітним оніхомікозом або тому подібним і часто приймають ряд лікарських препаратів.

Варіант здійснення винаходу

Сполуки формули (I) і формули (II) за даним винаходом або їх сіль можуть бути одержані, наприклад, способом, показаним наступною реакційною схемою, або подібним способом. Спосіб одержання показаний на наведеній нижче схемі, де кожний опис сполуки відповідає наведеному вище. Далі, визначення формули (II) відповідають визначенням формули (I), за винятком частини визначень замісників, і сполука формули (II) може бути одержана аналогічно одержанню сполуки формули (I), так що в даному розділі пояснення надане з використанням формули (I).

Похідне 2-(1H-піразол-1-іл)фенолу, представлене загальною формулою (I), може бути синтезоване з використанням способу, показаного схемою 1. На схемі 1, Р і Р' означають водень або придатну захисну групу; Х означає галоген або групу придатної боронової кислоти; і Y означає іон, що утворюється при дисоціації використовуваної у взаємодії кислоти. Як використано тут, "придатна боронова кислота" означає боронову кислоту або ефір боронової кислоти.

Схема 1



Спосіб одержання гіdraзинового похідного (V) або його солі з 2-гідроксіанілінового похідного (IIIa) або його солі через діазонієву сполуку (IVa) може бути здійснений згідно зі способом, описаним в Organic Synthesis Collective Volume 1, pp. 442-445, J. Org. Chem., Vol. 21, pp. 394-399, 1956, WO 2007/083320 і US 6852890.

Реакція діазотування може бути виконана з використанням нітриту, такого як нітрит калію, нітрит кальцію, нітрит срібла, нітрит натрію і нітрит барію, нітрозилсірчаної кислоти або нітритного ефіру, такого як етилнітрит, ізоамілнітрит, ізобутилнітрит, ізопропілнітрит, трет-бутилнітрит, н-бутилнітрит і н-пропілнітрит. Переважні приклади включають нітрит натрію і нітритні складні ефіри, такі як ізоамілнітрит і трет-бутилнітрит.

При використанні захисної групи можна використовувати будь-яку групу, за умови, що дана група інертна на стадіях, інших, ніж зняття захисту, і як Р і Р' можна використовувати, але не в порядку обмеження, наприклад, алкільну групу, таку як метильна група, ізопропільна група, алільна група, трет-бутильна група, метоксиметильна група, метилтіометильна група, бензильна група і 9-антриметильна група; ацильну групу, таку як півалоїльна група і бензоїльна група; або сульфонільну групу, таку як п-толуолсульфонільна група і метансульфонільна група. Переважні захисні групи включають метильну групу, п-толуолсульфонільну групу і метансульфонільну групу.

Кількість реагенту, використовуваного в реакції діазотування, переважно становить 1-10 еквівалентів і більш переважно 1-3 еквіваленти відносно 2-гідроксіанілінового похідного (IIIa).

У вищезазначеній реакції діазотування, коли використовують нітрит, можна застосовувати воду і органічний розчинник, змішаний з водою в будь-якому співвідношенні, наприклад метанол, етанол, 2-пропанол, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, диметилформамід і диметилсульфоксид. До того ж, ряд таких розчинників можна змішувати і використовувати. Переважні приклади включають воду, суміш вода-метанол і суміш вода-метанол-оцтова кислота. Крім того, для забезпечення розчинності анілінового похідного,

що є субстратом, і утворення азотистої кислоти в реакційній системі, реакцію діазотування здійснюють в кислотних умовах. Як використовувана кислота можуть бути згадані хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і фосфорна кислота. Переважні приклади включають хлористоводневу кислоту, оцтову кислоту і трифтороцтову кислоту. Крім того, вказані кислоти можуть бути використані одночасно як розчинник.

У реакції діазотування, коли використовують нітритний ефір, можна застосовувати спирти, такі як метанол, етанол, метоксіетанол, етоксіетанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол і 2-метил-2-пропанол; розчинники на основі простих ефірів, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, метил-трет-бутиловий ефір, дифеніловий ефір і 1,4-діоксан; ацетатні ефіри, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат і бутилацетат; апротонні розчинники, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон і диметилсульфоксид; і галогенні розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ і 1,2-дихлоретан. Крім того, ряд таких розчинників можна змішувати і використовувати. Переважно розчинником є метанол, етанол і суміш етанол-діетиловий ефір.

Температура реакції діазотування, коли використовують або нітрит, або нітритний ефір, переважно складає від -50°C до 50°C і більш переважно від -30°C до 10°C. Ще переважніша температура в діапазоні від -10°C до 5°C.

Реакція діазотування звичайно завершується за 5 хвилин - 12 годин, і в більшості випадків за 3 години або менше, хоч час змінюється залежно від субстрату і реакційних умов.

Концентрація субстрату в реакційній рідині для діазотування конкретно не обмежена, але може бути в діапазоні від 0,1 мМ до 10 М. Переважно вказана концентрація змінюється в діапазоні від 1 мМ до 1 М.

Для відновлення діазонієвої сполуки (IVa) до гідразинового похідного (V) можна використовувати хлорид двовалентного олова або відповідний гідрат, сульфід, бісульфітну сіль, дитіоніт або трифенілфосфін (Organic Synthesis Collective, Volume 1, pp. 442-445, J. Org. Chem., vol. 21, pp. 394-399, 1956, WO 2007/083320, US 6852890, US 2007/0105866, J. Am. Chem. Soc., vol. 92, pp. 853-859, 1970). Переважним є спосіб, в якому використовують хлорид двовалентного олова, дитіоніт або сульфід.

Реакція відновлення може бути виконана наступною після реакції діазотування. Тобто без виділення звичайно нестійкої діазонієвої сполуки можна синтезувати гідразинове похідне (V) або його сіль додаванням реагенту для відновлення в реакційну рідину або додаванням реакційної рідини для діазотування в розчин реагенту для відновлення.

Кількість відновного агента переважно складає від 1 до 30 еквівалентів і більш переважно від 1 до 10 еквівалентів відносно відповідної діазонієвої сполуки.

Розчинник, використовуваний в реакції відновлення, може бути таким же, як розчинник, використовуваний в реакції діазотування, і розчинник може бути доданий за потреби, але переважно розчинник є тим же, що використаний в реакції діазотування.

Хоч температура реакції відновлення змінюється залежно від типу відновного агента, переважно температура складає від -50°C до 120°C і більш переважно від -10°C до 70°C. Ще переважніше температура змінюється в діапазоні від -10°C до 30°C.

Гідразинове похідне (V) або його сіль можуть бути синтезовані із сполуки (IIIb) не через діазонієву сполуку (IVa). Тобто гідразинове похідне (V) або його сіль можуть бути одержані взаємодією сполуки (IIIb) з гідразином або захищеним Р' гідразином в присутності або за відсутності придатного каталізатора.

Фенілпіразольне похідне (VI) також може бути синтезоване аналогічним способом при взаємодії сполуки (IIIb) з придатним піразолом в присутності або за відсутності придатного каталізатора.

Коли використовують гідразин, зв'язаний із захисною групою Р', можна використовувати будь-яку групу, за умови, що група є інертною на стадіях, інших, ніж зняття захисту, і як Р', наприклад, можуть бути згадані, але не в порядку обмеження, алкілоксикарбонільна група, така як метоксикарбонільна група, етоксикарбонільна група, трет-бутоксикарбонільна група і бензилоксикарбонільна група, або ацильна група, така як півалоїльна група і бензоїльна група, або сульфонільна група, така як п-толуолсульфонільна група і метансульфонільна група. Як переважна захисна група може бути згадана трет-бутоксикарбонільна група.

Коли Х сполуки (IIIb) означає галоген, взаємодія може бути здійснена способом, описаним в Organic Letters, vol. 3, pp. 3803-3805, 2001; J. Org. Chem., vol. 72, pp. 6190-6199, 2007; і J. Org. Chem., vol. 70, pp. 5164-5173, 2005. Коли Х сполуки (IIIb) означає боронову кислоту, взаємодія може бути здійснена способом, описаним в Bioorg. Med. Chem. Lett. vol. 18, pp. 4438-4441, 2008.

Кількість гідразину або заміщеного P' гідразину, або піразолу, використовуваного у вказаній вище взаємодії, переважно складає від 1 до 30 еквівалентів і більш переважно від 1 до 5 еквівалентів відносно сполуки (IIIb).

Хоч придатний для взаємодії розчинник змінюється залежно від субстрату і реакційних умов, можуть бути згадані, але не в порядку обмеження, апротонні розчинники, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, сульфолан, ацетонітрил і пропіонітрил; розчинники на основі простих ефірів, такі як 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан і 1,2-діетоксіетан; і галогенні розчинники, такі як хлороформ, 1,2-дихлоретан, 1,1,2,2-тетрахлоретан і 1,1,1-трихлоретан. Крім того, ряд таких розчинників можна змішувати і використовувати. Коли субстрат є рідким, можна здійснювати взаємодію без застосування розчинника. Переважно здійснювати взаємодію з використанням N,N-диметилформаміду, N-метилпіролідону, пропіонітрилу або диметилсульфоксиду, або за відсутності розчинника.

При взаємодії, на доповнення до солі міді і паладію може бути використана каталітична або стехіометрична кількість, або більше, міді або паладію з координаційнозв'язаним придатним лігандом. У той же час, переважно використовувати органічну основу, таку як 1,4-дізабіцикло[2,2,2]октан, 1,8-дізабіцикло[5,4,0]ундецен, піридин і N,N-диметиламінопіридин; або неорганічну основу, таку як трет-бутилат калію, трет-бутилат натрію або карбонат калію, карбонат цезію і фосфат калію. Більш переважні піридин, карбонат калію, карбонат цезію і фосфат калію.

Як придатний ліганд можуть бути згадані, але не в порядку обмеження, трибутилфосфін, трифенілфосфін, N-метилгліцин, N,N-диметилгліцин, 1,2-діаміноциклогексан, 1,10-фенантролінове похідне, 8-гідроксигінолін, піколінова кислота і 2,2'-біпіридин. Переважними є N,N-диметилгліцин, 1,2-діаміноциклогексан і 8-гідроксигінолін.

Додавання невеликої кількості води або поліетиленгліколю може допомагати сприятливому результату реакції.

Коли X сполуки (IIIb) означає боронову кислоту, нагнітання повітря або кисню в реакційну систему відповідно може допомагати сприятливому результату реакції.

Хоч температура вищезгаданої взаємодії змінюється залежно від типу субстрату і каталізатора і присутності або відсутності каталізатора, температура від 10°C до 200°C є переважною і ще переважніше від 20°C до 150°C. У той же час, мікрохвильове опромінення може прискорити взаємодію.

Взаємодія часто завершується за 15 хвилин - 96 годин, і в більшості випадків за 48 годин або менше, хоч час змінюється залежно від типу субстрату і каталізатора і присутності або відсутності каталізатора.

Хоч концентрація субстрату в реакції конкретно не обмежена, взаємодію звичайно здійснюють при концентрації від 1 mM до чистого субстрату (відсутність розчинника). Переважно концентрація субстрату складає від 10 mM до 10 M.

Для реакції зняття захисту із сполуки (IVb) з утворенням сполуки (V) або її солі можна скористатися посиленням на придатний спосіб з відповідним використовуваним P', Green, Protective Groups in Organic Synthesis (5th), 1999, John Wiley & Sons. Зокрема, коли P' означає трет-бутоксикарбонільну групу, переважне застосування кислоти, такої як хлористоводнева кислота або трифтороцтова кислота. У той же час, співіснування анізолу або тіоанізолу може допомагати сприятливому результату реакції.

Гідразинове похідне (V), одержуване в результаті, або його сіль можуть приводити до синтезу, при взаємодії з 1,3-дикетоном або відповідним хімічним еквівалентом, фенілпіразольного похідного (VI) з утворенням піразольного циклу. Тут, "хімічний еквівалент" означає сполуку типу сполуки, в якій карбонільна група захищена ацетальною групою, яка легко може бути перетворена в кетонну групу під дією кислоти, присутньої в реакційній системі для формування піразольного циклу.

Кількість 1,3-дикетону або відповідного хімічного еквівалента, використовуваного у взаємодії, переважно складає від 1 до 20 еквівалентів і більш переважно від 1 до 5 еквівалентів відносно сполуки (V).

Хоч придатний для взаємодії розчинник змінюється залежно від субстрату і реакційних умов, можуть бути згадані, але не в порядку обмеження, спирти, такі як метанол, етанол, метоксіетанол, етоксіетанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, 2-метил-2-пропанол, гліцерин і 1,3-пропандіол; розчинники на основі простих ефірів, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, метил-трет-бутиловий ефір, дифеніловий ефір, 1,4-діоксан, діетиленглікольдиметиловий ефір, 1,2-диметоксіетан і 1,2-діетоксіетан; ацетатні ефіри, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат і бутилацетат; апротонні розчинники, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид,

ацетонітрил і пропіонітрил; і галогенні розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, 1,1,2,2-тетрахлоретан і 1,1,1-трихлоретан. Крім того, ряд таких розчинників можна змішувати і використовувати. Переважно використовувати метанол, етанол, 2-пропанол, 1,2-диметоксіетан і N,N-диметилформамід.

5 Коли гідразинове похідне (V) використовують у взаємодії у вільній формі, може бути додана каталітична кількість, або один еквівалент, або більше, придатної кислоти.

Приклади придатної кислоти включають хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту і фосфорну кислоту. Переважні приклади включають хлористоводневу кислоту і трифтороцтову кислоту.

10 Хоч температура взаємодії змінюється залежно від типу субстрату, переважно температура складає від 10°C до 200°C і більш переважно від 40°C до 120°C.

Взаємодія часто завершується за 15 хвилин - 24 години, і в більшості випадків за 12 годин або менше, хоч час змінюється залежно від типу субстрату.

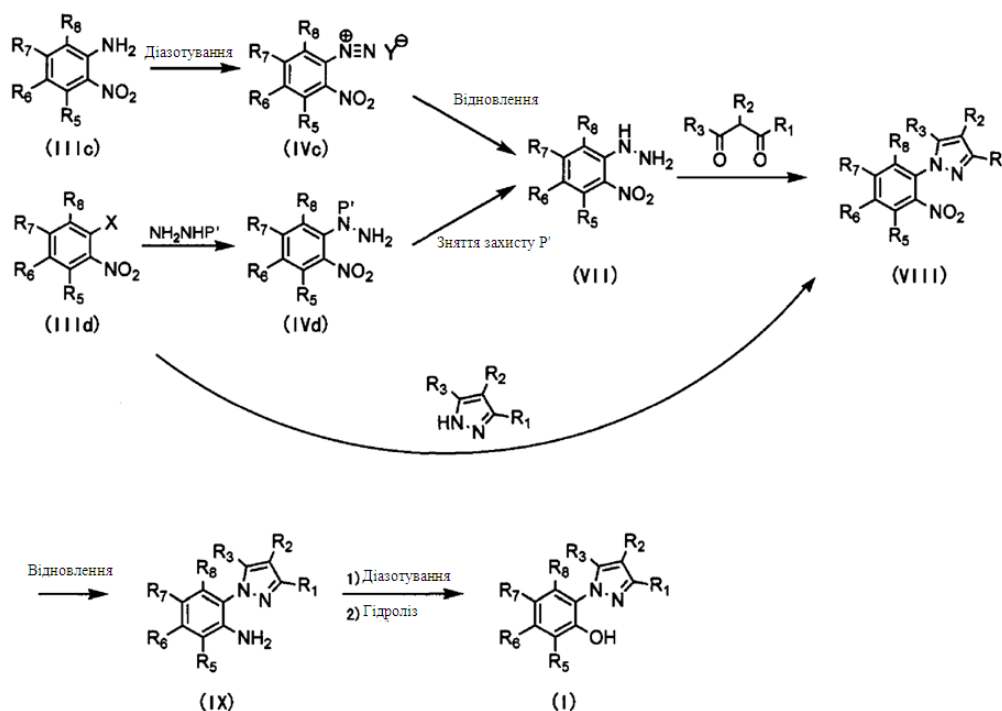
15 Хоч концентрація субстрату в реакції конкретно не обмежена, взаємодію звичайно здійснюють при концентрації від 0,1 mM до 1 M. Переважно концентрація субстрату складає від 10 mM до 1 M.

Фенілпіразольне похідне (VI), одержуване в результаті, може приводити до сполуки (I) за даним винаходом при знятті, за потреби, захисної групи. Для реакції зняття захисту можна скористатися посиланням на придатний спосіб з відповідним використанням P, Green, Protective Groups in Organic Synthesis (5th), 1999, John Wiley & Sons. Коли P означає метильну групу, переважно використовують трибромід бору, хлорид алюмінію або тому подібне, коли P означає бензильну групу, переважно використовують відновлення каталітичним гідруванням або тому подібне, і, коли P означає п-толуолсульфонільну групу, переважно використовують гідроксид натрію або гідроксид калію.

25 Можна застосовувати додаткову хімічну модифікацію сполуки (I) за даним винаходом шляхом широко використовуваної органічної хімічної реакції з однією або обома з перерахованих складових молекули: бічним ланцюгом бензольного циклу або бічними ланцюгами піразольного циклу. Можуть бути застосовані взаємодії, легко зрозумілі фахівцю в даній галузі, що має знання органічної хімії, які включають етерифікацію, амідування або відновлення до спирту до сполуки з карбоксильною групою і алкілювання, ацилювання або карбамування до сполуки з аміногрупою.

Крім того, сполука (I) за даним винаходом може бути синтезована, як показано схемою 2, із застосуванням 2-нітроанілінового похідного (IIIc) або нітробензольного похідного (IIId), що має галоген або групу боронової кислоти в 2-положенні. На схемі 2, P' означає водень або придатну захисну групу; X означає галоген або придатну групу боронової кислоти; і Y означає іон, що утворюється при дисоціації використовуваної у взаємодії кислоти.

Схема 2



Діазотування 2-нітроанілінового похідного (IIIc), відновлення діазонієвої сполуки, що утворюється в результаті, і реакція циклізації піразольного циклу можуть бути здійснені вищезгаданими способами одержання, що забезпечують перехід від (IIIa) до (V) і від (V) до (VI).

5 Взаємодія, що забезпечує перехід від нітробензольного похідного (IIIId) до 2-нітрофенілпіразольного похідного (VIII), може бути здійснена вищезазначеним способом одержання, що забезпечує перехід від (IIIb) до (VI), або може бути виконана згідно зі способом, описаним в J. Org. Chem., vol. 76, pp. 654-660, 2011.

10 Для відновлення 2-нітрофенілпіразольного похідного (VIII) до 2-амінофенілпіразольного похідного (IX) може бути використане відновлення каталітичним гідруванням, відновлення металом або відновлення гіридом металу в присутності кислоти або тому подібне, згідно з Experiment Chemical Lectures Version 4, pp. 159-266.

У випадку реакції відновлення каталітичним гідруванням тиск складає від 1 до 80 атмосферних тисків і переважно від 1 до 5 атмосферних тисків.

15 Хоч придатний для вищезгаданої взаємодії розчинник змінюється залежно від субстрату і реакційних умов, можуть бути згадані, але не в порядку обмеження, спирти, такі як метанол, етанол, метоксіетанол, етоксіетанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол і 2-метил-2-пропанол; розчинники на основі простих ефірів, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, метил-трет-бутиловий ефір, дифеніловий ефір, діетиленглікольдиметиловий ефір і 1,4-діоксан; ацетатні складні ефіри, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат і 20 бутилацетат; N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, гліцерин, 1,3-пропандіол, 1,2-диметоксіетан, 1,2-діетоксіетан, вода і оцтова кислота. Крім того, ряд таких розчинників можна змішувати і використовувати. Переважно використовувати метанол, етанол, 2-пропанол і 1,2-диметоксіетан.

25 Як каталізатор, використовуваний в реакції відновлення каталітичним гідруванням, застосовують метали, такі як паладій, платина, родій і нікель, і відповідні комплекси, відповідні сполуки, адсорбовані на активованому вугіллі, або їх солі. Переважні приклади включають паладій на вугіллі і нікель Ренея.

30 Хоч температура реакції відновлення каталітичним гідруванням змінюється залежно від типу субстрату і каталізатора, переважно температура складає від 0°C до 100°C і більш переважно від 10°C до 50°C.

Реакція відновлення каталітичним гідруванням часто завершується за 15 хвилин - 24 години, і в більшості випадків за 12 годин або менше, хоч час змінюється залежно від типу субстрату.

35 Хоч концентрація субстрату в реакції відновлення каталітичним гідруванням конкретно не обмежена, взаємодію звичайно здійснюють при концентрації від 0,1 mM до 1 M. Переважно концентрація субстрату складає від 1 mM до 100 mM.

40 Коли метал застосовують як відновний агент, використовувані метали включають залізо, олово і цинк, і необхідно разом додавати кислоту. Як кислоту можна використовувати хлористоводневу кислоту, сірчану кислоту, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту і фосфорну кислоту, переважно є хлористоводнева кислота. Крім того, вказані кислоти можуть бути використані в той же час як розчинник.

Кількість металу, використовуваного у взаємодії, складає переважно від 1 до 100 еквівалентів і більш переважно від 3 до 15 еквівалентів відносно сполуки (VIII).

45 Хоч придатний для взаємодії розчинник змінюється залежно від субстрату і реакційних умов, можуть бути згадані, але не в порядку обмеження, вода, оцтова кислота, спирти, такі як метанол, етанол, метоксіетанол, етоксіетанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол і 2-метил-2-пропанол; розчинники на основі простих ефірів, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, дифеніловий ефір, діетиленглікольдиметиловий ефір і 50 1,4-діоксан; ацетатні складні ефіри, такі як метилацетат, етилацетат, пропілацетат і бутилацетат; N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, гліцерин, 1,3-пропандіол, 1,2-диметоксіетан і 1,2-діетоксіетан. Крім того, ряд таких розчинників можна змішувати і використовувати. Переважно використовувати хлористоводневу кислоту, оцтову кислоту, етанол, 2-пропанол і суміш вказаних розчинників.

55 Хоч температура взаємодії змінюється залежно від типу субстрату і умов, переважно температура складає від 0°C до 100°C і більш переважно від 20°C до 50°C.

Взаємодія часто завершується за 1 годину - 24 години, і в більшості випадків за 12 годин або менше, хоч час змінюється залежно від типу субстрату і умов.

Хоч концентрація субстрату в реакції конкретно не обмежена, взаємодію звичайно здійснюють при концентрації від 0,1 мМ до 1 М. Переважно концентрація субстрату складає від 1 мМ до 100 мМ.

У випадку реакції відновлення із застосуванням гідриду металу, як реагент використовують боргідрид літію, боргідрид натрію, боргідрид калію, боргідрид цинку, літійтриетоксиборан і гідрид діізобутилалюмінію, переважним є боргідрид літію або боргідрид натрію. У той же час, співіснування двохлористого олова, хлориду нікелю(II) або тому подібного може допомагати сприятливому результату реакції.

Кількість відновного агента, використововуваного у взаємодії, переважно складає від 1 до 50 еквівалентів і більш переважно від 1 до 5 еквівалентів відносно сполуки (VIII).

Хоч придатний для взаємодії розчинник змінюється залежно від типу субстрату і відновного агента, можуть бути згадані, але не в порядку обмеження, розчинники на основі простих ефірів, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, дифеніловий ефір, 1,4-діоксан, діетиленглікольдиметиловий ефір, 1,2-диметоксіетан і 1,2-діетоксіетан; і спирти, такі як метанол, етанол, метоксіетанол, етоксіетанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол і 2-метил-2-пропанол. Крім того, ряд таких розчинників можна змішувати і використовувати. Переважні приклади включають метанол і суміш метанолу і діетиленглікольдиметилового ефіру.

Хоч температура взаємодії змінюється залежно від субстрату і умов, переважно температура складає від -80°C до 100°C і більш переважно від -20°C до 80°C.

Взаємодія часто завершується за 15 хвилин - 24 години, і в більшості випадків за 12 годин або менше, хоч час змінюється залежно від типу субстрату і умов.

Хоч концентрація субстрату в реакції конкретно не обмежена, взаємодію звичайно здійснюють при концентрації від 0,1 мМ до 1 М. Переважно концентрація субстрату складає від 1 мМ до 100 мМ.

2-Амінофенілпіразольне похідне (IX), одержуване в результаті, може бути діазотоване згідно зі способом одержання, що забезпечує перехід від вищезазначеної (IIIa) до (IVa), і викладеною патентною публікацією Японії (Кокаї) № Hei 8-53401.

Взаємодія, що забезпечує перехід від діазонієвої сполуки до (I), може бути здійснена згідно зі способами, описаними у викладеній патентній публікації Японії (Кокаї) № Hei 8-188545 і викладеній патентній публікації Японії (Кокаї) № Hei 11-60528.

Гідроліз діазонієвої солі може бути здійснений нагріванням у воді або розчиннику, що містить воду, в кислотних умовах.

Хоч придатний для взаємодії розчинник змінюється залежно від субстрату і реакційних умов, можуть бути згадані, але не в порядку обмеження, вода, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, спирти, такі як метанол, етанол, метоксіетанол, етоксіетанол, гліцерин, 1,3-пропандіол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол і 2-метил-2-пропанол; розчинники на основі простих ефірів, такі як тетрагідрофуран, діетиленглікольдиметиловий ефір, 1,2-диметоксіетан, 1,2-діетоксіетан і 1,4-діоксан; і апротонні розчинники, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон і диметилсульфоксид. Крім того, ряд таких розчинників можна змішувати і використовувати. Переважно використовувати воду, сірчану кислоту, хлористоводневу кислоту, трифтороцтову кислоту, оцтову кислоту, метанол, етанол і будь-яку суміш вказаних розчинників.

Хоч температура взаємодії змінюється залежно від типу субстрату і умов, переважно температура складає від 20°C до 200°C і більш переважно від 50°C до 150°C.

Взаємодія часто завершується за 10 хвилин - 24 години, і в більшості випадків за 12 годин або менше, хоч час змінюється залежно від типу субстрату і умов.

Хоч концентрація субстрату в реакції конкретно не обмежена, взаємодію звичайно здійснюють при концентрації від 0,1 мМ до 1 М. Переважно концентрація субстрату складає від 1 мМ до 100 мМ.

Далі буде описаний спосіб оцінки.

(1) Визначення протигрибкової активності

Визначення протигрибкової активності здійснюють наступним способом. Оцінювані сполуки розчиняють в диметилсульфоксиді (ДМСО) і використовують. Як контрольне середовище використовують середовище RPMI1640, що містить 0,165 М 3-морфолінопропансульфонові кислоти (MOPS). Як контрольний штам використовують *T. mentagrophytes* ATCC18748 або *T. rubrum* ATCC10218. Дозують по 100 мкл кожного контрольного штаму при концентрації 1×10^4 конідію/мл, змішують з оцінюваними сполуками на 96-ямковому мікропланшеті з половинним об'ємом ямок так, що концентрація ДМСО стає 1%, і культивують при 28°C протягом 3 днів (для *T. mentagrophytes*) або протягом 4 днів (для *T. rubrum*). Потім додають 5 мкл з набору для

кількісної оцінки клітин Kit8 (WST8) і вимірюють поглинання при 450 нм і 595 нм як фонове зв'язування. Потім проби інкубують при 28°C протягом 5 годин (для *T. mentagrophytes*) або протягом ночі (для *T. rubrum*) до забарвлення, і знову вимірюють поглинання при 450 нм і 595 нм, і потім розраховують процент інгібування росту, використовуючи відмінності в порівнянні з фоновим зв'язуванням, і концентрацію 80% інгібування росту розглядають як MIC (мкг/мл).

(2) Випробування на нігтьову проникність

Кожну з оцінюваних сполук розчиняють в розчині етилацетат:пропіленгліколь (1:1) або диметилсульфоксиді при концентрації 10 мг/мл. По 2 мкл кожного розчину наносять на зріз бичачого копита, поміщений на легкоплавку агарозу. Після інкубації при 28°C протягом 5 днів, агарозу збирають, додають дистильовану воду і суміші нагрівають і розчиняють. Концентрації сполуки в розчинах визначають, використовуючи прилад для високоефективної рідинної хроматографії/мас-спектрометрії, одержуючи кількості засобів, що проникли через копито, і розраховують проникність для відповідних засобів.

Оскільки проникність бичачого копита і людського нігтя співвідноситься, як описано в J. Pharma. Pharmacol., vol. 49, pp. 866-872, 1997, випробування на нігтьову проникність проводять в даному винаході, використовуючи бичаче копито.

Нігтьову проникність також підтверджують, використовуючи описаний нижче спосіб.

Оцінювані сполуки розчиняють в розчині етилацетат:пропіленгліколь (1:1) при концентрації 50 мг/мл, 20 мкл вказаного розчину вносять в донорську камеру (камеру з нігтьовою пластиною) дифузійної комірки Франца, в яку поміщений людський ніготь, і залишають стояти при 37°C протягом 6 днів або більше в інкубаторі. Після витримування протягом 6 днів і 10 днів, рецепторні розчини відбирають з приймальної камери (фосфатний буфер; pH 7,4) і кількості елюйованих сполук визначають, використовуючи прилад для високоефективної рідинної хроматографії/мас-спектрометрії.

Приклади

Даний винахід пояснюється більш детально прикладами, але наведені робочі приклади є просто прикладами і не обмежують даний винахід. "Кімнатна температура" в прикладах стосується, як правило, температури від приблизно 1°C до приблизно 40°C.

Приклад 1: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

а) 1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол

3,50 г гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину розчиняють в 60 мл етанолу і додають 2,06 мл ацетилацетону, і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години. До реакційної суміші додають 150 мл води, нейтралізують насиченим водним розчином карбонату натрію і екстрагують 150 мл етилацетату. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, і потім розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат = 2:1), одержуючи 3,88 г вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,08 (3H, c), 2,29 (3H, c), 3,78 (3H, c), 5,95 (1H, c), 6,98-7,03 (2H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,34-7,39 (1H, m).

МС (ESI); m/z 203 (M+H)⁺.

б) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

3,88 г 1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразолу розчиняють в 40 мл метиленхлориду і додають 32 мл 1 М розчину бортриброміду в метиленхлориді, і перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш додають до 150 мл води, нейтралізують 1Н. гідроксидом натрію і екстрагують 150 мл етилацетату. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, і потім розчинник відганяють при зниженому тиску, і очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 3:1), одержуючи 2,83 г вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,29 (3H, c), 2,38 (3H, c), 6,02 (1H, c), 6,87-6,91 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,16-7,20 (1H, m).

МС (ESI); m/z 189 (M+H)⁺.

Приклад 2: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-фторфенол

а) 2-аміно-4-фторфенол

300 мг 4-фтор-2-нітрофенолу розчиняють в 3 мл етанолу і додають 120 мг 10% паладію на вугіллі, і перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 1 години. Після відділення фільтруванням нерозчинної речовини, фільтрат переганяють при зниженому тиску, одержуючи 211 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 4,80 (2H, c), 6,09-6,14 (1H, m), 6,34-6,37 (1H, m), 6,53-6,57 (1H, m), 8,93 (1H, c).

МС (FAB); m/z 128 (M+H)⁺.

b) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-4-фторфенол

До 100 мг 2-аміно-4-фторфенолу додають 0,8 мл 5н. хлористоводневої кислоти і додають по краплях, при 0°C, розчин, в якому 65 мг нітриту натрію розчинено в 0,2 мл води, і перемішують протягом 30 хвилин. Після чого додають по краплях, при 0°C, розчин, в якому 249 мг двохлористого олова розчинено в 0,46 мл 5н. хлористоводневої кислоти, і перемішують при 0°C протягом 30 хвилин, і потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і додають 2,5 мл етанолу і 81 мкл ацетилацетону, з подальшим нагріванням до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 4 годин. До реакційної суміші додають 50 мл води, нейтралізують насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагують 50 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають хроматографією на колонці з силікагелем (н-гексан:етилацетат = 2:1), одержуючи 20,6 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,24 (3H, c), 2,33 (3H, c), 5,99 (1H, c), 6,82-6,90 (2H, м), 6,95-6,98 (1H, м).

МС (FAB); m/z 207 (M+H)⁺.

Приклад 3: 2-(1H-піразол-1-іл)фенол

а) 1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол

200 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідразину розчиняють в 5 мл етанолу і додають 189 мкл бісдиметилацеталю малональдегіду, і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. До реакційної суміші додають 50 мл води, нейтралізують насиченим водним розчином карбонату натрію і екстрагують 60 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 179,4 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 3,87 (3H, c), 6,42 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,02-7,07 (2H, м), 7,27-7,32 (1H, м), 7,68-7,72 (2H, м), 8,01 (1H, д, J=2,4 Гц).

МС (FAB); m/z 175 (M+H)⁺.

б) 2-(1H-піразол-1-іл)фенол

121 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 178 мг 1-(2-метоксифеніл)-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(б).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 6,49 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,88-6,92 (1H, м), 7,08-7,10 (1H, м), 7,14-7,18 (1H, м), 7,35-7,37 (1H, м), 7,72 (1H, c), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц).

MS (ESI); m/z 161 (M+H)⁺.

Приклад 4: 2-(5-гідрокси-3-метил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 5-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол

55,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 150 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідразину і 93 мкл метилацетоацетату способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(а).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,11 (3H, c), 3,76 (3H, c), 6,88-6,94 (3H, м), 7,19-7,34 (2H, м).

МС (ESI); m/z 204 (M+H)⁺.

б) 2-(5-гідрокси-3-метил-1H-піразол-1-іл)фенол

32,4 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 52 мг 5-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(б).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,17 (3H, c), 5,30 (1H, c), 6,88-6,95 (2H, м), 7,15 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,6 Гц).

МС (FAB); m/z 191 (M+H)⁺.

Приклад 5: 2-(5-метил-3-трифторметил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 1-(2-метоксифеніл)-5-метил-3-трифторметил-1H-піразол

300 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідразину розчиняють в 1,3 мл 2-метоксietанолу і додають 2,5 мл оцтової кислоти і 208 мкл 1,1,1-трифтор-2,4-пентандіону, і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години і 40 хвилин. Розчинник відганяють при зниженому тиску і додають 50 мл етилацетату, і органічний шар промивають 50 мл насиченого розчину бікарбонату натрію і 50 мл насиченого розчину солі, і сушать над безводним сульфатом магнію, і розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 485,6 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,14 (3H, c), 3,78 (3H, c), 6,40 (1H, c), 7,00-7,07 (2H, м), 7,31-7,33 (1H, м), 7,41-7,45 (1H, м).

MS (ESI); m/z 257 (M+H)⁺.

б) 2-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)фенол

320,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 1-(2-метоксифеніл)-5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,41 (3H, c), 6,52 (1H, c), 6,95-6,99 (1H, м), 7,11-7,13 (1H, м), 7,20-7,24 (1H, м), 7,28-7,32 (1H, м).

5 MS (FAB); m/z 243 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 6: 2-(3,5-бістрифторметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

а) 1-(2-метоксифеніл)-3,5-бістрифторметил-1Н-піразол

Вказану в заголовку сполуку одержують з 300 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 243 мкл гексафторацетилацетону способом, аналогічним наведеному в прикладі 5(a).

10 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 3,77 (3H, c), 7,01-7,06 (3H, м), 7,33 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=7,6$ Гц).

MS (ESI); m/z 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

б) 2-(3,5-бістрифторметил)-1Н-піразол-1-іл)фенол

15 455,6 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 1-(2-метоксифеніл)-3,5-бістрифторметил-1Н-піразолу, одержаного у вищезгаданому (а), способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 6,99-7,04 (1H, м), 7,07-7,08 (1H, м), 7,10 (1H, c), 7,32-7,41 (2H, м).

MS (FAB); m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 7: 2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол

20 а) 1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол

115,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 200 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 151 мкл 4,4-диметоксибутан-2-ону способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(a).

25 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,31 (3H, c), 3,80 (3H, c), 6,14 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,95-6,99 (2H, м), 7,18-7,22 (1H, м), 7,61-7,63 (1H, м), 7,84 (1H, д, $J=2,4$ Гц).

MS (FAB); m/z 189 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

б) 2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол

76 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 115 мг 1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

30 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,36 (3H, c), 6,24 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,85-6,89 (1H, м), 7,05-7,14 (2H, м), 7,29-7,31 (1H, м), 7,86 (1H, д, $J=2,4$ Гц).

MS (FAB); m/z 175 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 8: 2-(5-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол

35 а) 1-(2-метоксифеніл)-5-метил-1Н-піразол

70 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 200 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 151 мкл 4,4-диметоксибутан-2-ону способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(a).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,07 (3H, c), 3,71 (3H, c), 6,09 (1H, c), 6,94-6,99 (2H, м), 7,24-7,26 (1H, м), 7,31-7,35 (1H, м), 7,52 (1H, c).

40 MS (FAB); m/z 189 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

б) 2-(5-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол

45,5 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 69 мг 1-(2-метоксифеніл)-5-метил-1Н-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

45 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,41 (3H, c), 6,27 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 6,90-6,94 (1H, м), 7,10-7,12 (1H, м), 7,19-7,24 (2H, м), 7,66 (1H, д, $J=1,6$ Гц).

MS (FAB); m/z 175 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 9: 2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

а) 1-(2-метоксифеніл)-3,4,5-триметил-1Н-піразол

50 200 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину розчиняють в 4 мл етанолу і додають 134 мкл 3-метил-2,4-пентандіону, і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин. До реакційної суміші додають 50 мл води, нейтралізують насиченим водним розчином карбонату натрію і екстрагують 60 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 209,8 мг вказаної в заголовку сполуки.

55 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 1,98 (3H, c), 2,02 (3H, c), 2,24 (3H, c), 3,80 (3H, c), 6,99-7,04 (2H, м), 7,29-7,31 (1H, м), 7,34-7,39 (1H, м).

MS (FAB); m/z 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

б) 2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

60 104 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 209 мг 1-(2-метоксифеніл)-3,4,5-триметил-1Н-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,99 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,31 (3H, с), 6,90 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,06-7,20 (2H, м), 9,89 (1H, с).

МС (ESI); m/z 203 (M+H)⁺.

Приклад 10: 2-(5-аміно-3-трет-бутил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 3-трет-бутил-1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-5-амін

310,3 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 300 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину, 215 мг 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу і 40 мкл оцтової кислоти способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(а).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,32 (9H, с), 3,80 (2H, с), 3,86 (3H, с), 5,51 (1H, с), 7,01-7,08 (2H, м), 7,30-7,35 (1H, м), 7,45-7,47 (1H, м).

МС (FAB); m/z 246 (M+H)⁺.

б) 2-(5-аміно-3-трет-бутил-1H-піразол-1-іл)фенол

66,2 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 100 мг 3-трет-бутил-1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-5-аміну способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(б).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,30 (9H, с), 3,93 (2H, с), 5,55 (1H, с), 6,90 (1H, дт, J=1,6, 8,0 Гц), 7,08 (1H, дд, J=1,6, 8,0 Гц), 7,17 (1H, дт, J=1,6, 8,0 Гц), 7,47 (1H, дд, J=1,6, 8,0 Гц), 10,39 (1H, уш.с).

МС (FAB); m/z 232 (M+H)⁺.

Приклад 11: 4-хлор-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 1-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

104,8 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 388 мг гідрохлориду 5-хлорметоксіаніліну способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(б).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,11 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,79 (3H, с), 5,96 (1H, с), 6,93 (1H, дд, J=2,4, 7,2 Гц), 7,33-7,35 (2H, м).

МС (FAB); m/z 237 (M+H)⁺.

б) 4-хлор-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

67,3 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 104,8 мг 1-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(б).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,30 (3H, с), 2,43 (3H, с), 6,05 (1H, с), 7,02 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,14-7,20 (2H, м), 10,08 (1H, с).

МС (FAB); m/z 223 (M+H)⁺.

Приклад 12: 2-хлор-6-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 1-(3-хлор-2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

30,6 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 158 мг 3-хлор-о-анізидину способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(б).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,14 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,49 (3H, с), 5,99 (1H, с), 7,12 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,27-7,31 (1H, м), 7,43-7,46 (1H, м).

МС (ESI); m/z 236 (M+H)⁺.

б) 2-хлор-6-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

27,4 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 63,4 мг 1-(3-хлор-2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(б).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,30 (3H, с), 2,40 (3H, с), 6,05 (1H, с), 6,86 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,13-7,15 (1H, м), 7,26-7,31 (1H, м), 10,66 (1H, с).

МС (FAB); m/z 223 (M+H)⁺.

Приклад 13: 2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 4-хлор-1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

193,9 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 174,6 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 114 мкл 3-хлорпентан-2,4-діону способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(а).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,09 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,81 (3H, с), 7,00-7,06 (2H, м), 7,30 (1H, дд, J=1,6, 7,6 Гц), 7,38-7,43 (1H, м).

МС (FAB); m/z 237 (M+H)⁺.

б) 2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

151,9 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 193 мг 4-хлор-1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(б).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,30 (3H, с), 2,37 (3H, с), 6,91-6,95 (1H, м), 7,09 (1H, дд, J=1,6, 8,0 Гц), 7,17 (1H, дд, J=1,6, 8,0 Гц), 7,21-7,25 (1H, м), 9,23 (1H, с).

МС (FAB); m/z 223 (M+H)⁺.

Приклад 14: 2-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 3,5-діетил-1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол

209,8 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 174,6 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 135,5 мкл 3,5-гептандіону способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(a).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,14-1,18 (3H, м), 1,25-1,31 (3H, м), 2,42 (2H, кв., J=7,2 Гц), 2,67-2,73 (2H, м), 3,78 (3H, с), 6,03 (1H, с), 6,99-7,04 (2H, м), 7,31-7,40 (2H, м).

МС (FAB); m/z 231 (M+H)⁺.

b) 2-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)фенол

159,2 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 207 мг 3,5-діетил-1-(2-метоксифеніл)-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,24-1,31 (6H, м), 2,69 (2H, кв., J=7,6 Гц), 2,76 (2H, кв., J=7,6 Гц), 6,11 (1H, с), 6,90 (1H, кв., J=7,6 Гц), 7,09 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,19-7,22 (2H, м), 9,69 (1H, с).

МС (FAB); m/z 217 (M+H)⁺.

Приклад 15: 3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,2-діол

a) 1-(2,3-диметоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

189 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 306 мг 2,3-диметоксіаніліну способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,14 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,53 (3H, с), 3,91 (3H, с), 5,96 (1H, с), 6,96-6,70 (2H, м), 7,12 (1H, т, J=8,0 Гц).

МС (FAB); m/z 233 (M+H)⁺.

b) 3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,2-діол

28,9 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 186 мг 1-(2,3-диметоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,26 (3H, с), 2,38 (3H, с), 5,99 (1H, с), 6,75-6,85 (3H, м).

МС (FAB); m/z 205 (M+H)⁺.

Приклад 16: 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,4-діол

a) 1-(2,5-диметоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

260,3 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 306 мг 2,5-диметоксіаніліну способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,11 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,73 (3H, с), 3,78 (3H, с), 5,96 (1H, с), 6,91-6,93 (3H, м).

b) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,4-діол

162,6 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 260,3 мг 1-(2,5-диметоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,07 (3H, с), 2,14 (3H, с), 5,93 (1H, с), 6,56 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,66-6,69 (1H, м), 6,80 (1H, д, J=8,8 Гц), 9,02 (1H, с), 9,17 (1H, с).

МС (FAB); m/z 205 (M+H)⁺.

Приклад 17: 2-(4-етил-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

a) 4-етил-1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

236,6 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 200 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 155 мкл 3-етил-2,4-пентандіону способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(a).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,13 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,03 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,42 (2H, кв., J=7,6 Гц), 3,79 (3H, с), 6,99-7,04 (2H, м), 7,30-7,39 (2H, м).

МС (FAB); m/z 231 (M+H)⁺.

b) 2-(4-етил-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

196,2 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 232 мг 4-етил-1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,12 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,27 (3H, с), 2,33 (3H, с), 2,43 (2H, кв., J=7,6 Гц), 6,88-6,92 (1H, м), 7,08-7,10 (1H, м), 7,06-7,19 (2H, м), 9,90 (1H, с).

МС (FAB); m/z 217 (M+H)⁺.

Приклад 18: 5-фтор-2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол

114,7 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 201,2 мг 2-аміно-5-фторфенолу і 184 мкл 3-метил-2,4-пентандіону способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,99 (3H, с), 2,23 (3H, с), 2,28 (3H, с), 6,59-6,64 (1H, м), 6,78-6,81 (1H, м), 7,10-7,14 (1H, м).

МС (ESI); m/z 221 (M+H)⁺.

Приклад 19: 2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,4-діол

a) 4-хлор-1-(2,5-диметоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

333,7 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 306 мг 2,5-диметоксіаніліну і 228 мкл 3-хлорпентан-2,4-діону способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,10 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,78 (3H, с), 6,94-6,97 (2H, м), 7,26 (1H, с).

МС (FAB); m/z 267 (M+H)⁺.

b) 2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,4-діол

5 184,8 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 329 мг 4-хлор-1-(2,5-диметоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,05 (3H, с), 2,15 (3H, с), 6,58 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,72 (1H, дд, J=2,8, 8,8 Гц), 6,82 (1H, д, J=8,8 Гц), 9,11 (1H, с), 9,33 (1H, с).

МС (FAB); m/z 239 (M+H)⁺.

10 Приклад 20: 4-фтор-2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол

84,8 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 111 мг 2-аміно-4-фторфенолу і 102 мкл 3-метил-2,4-пентандіону способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,99 (3H, с), 2,23 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,34 (3H, с), 6,87-6,95 (2H, м), 7,00-7,03 (1H, м), 9,90 (1H, с).

15 МС (FAB); m/z 221 (M+H)⁺.

Приклад 21: 2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-фторфенол

62 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 100 мг 2-аміно-5-фторфенолу і 90 мкл 3-хлорпентан-2,4-діону способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,29 (3H, с), 2,35 (3H, с), 6,62-6,67 (1H, м), 6,78-6,81 (1H, м), 7,10-7,14 (1H, м), 9,44 (1H, с).

20 МС (FAB); m/z 241 (M+H)⁺.

Приклад 22: етил-1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилат

a) етил-1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилат

25 82,6 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 175 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 156 мкл етил-2-ацетил-3-оксобутаноату способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(a).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,38 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,33 (3H, с), 2,50 (3H, с), 3,80 (3H, с), 4,32 (2H, кв., J=7,6 Гц), 7,02-7,08 (2H, м), 7,30-7,32 (1H, м), 7,41-7,45 (1H, м).

МС (ESI); m/z 275 (M+H)⁺.

30 b) етил-1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилат

21 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 82 мг етил-1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилату способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,39 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,50 (3H, с), 2,61 (3H, с), 4,34 (2H, кв., J=7,2 Гц), 6,96 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,26-7,30 (1H, м), 8,76 (1H, с).

35 МС (FAB); m/z 261 (M+H)⁺.

Приклад 23: метил-3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)пропаноат

a) метил-3-(1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)пропаноат

40 96 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 174,6 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 175 мкл метил-4-ацетил-5-оксогексаноату способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(a).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,04 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,49-2,54 (2H, м), 2,74-2,78 (2H, м), 3,68 (3H, с), 3,79 (3H, с), 6,99-7,02 (2H, м), 7,28-7,31 (1H, м), 7,35-7,39 (1H, м).

МС (FAB); m/z 289 (M+H)⁺.

45 b) метил-3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)пропаноат

36,8 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 96 мг метил-3-(1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)пропаноату способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,28 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,51 (2H, т, J=8,0 Гц), 2,77 (2H, т, J=8,0 Гц), 3,69 (3H, с), 6,91 (1H, т, J=6,8 Гц), 7,08-7,10 (1H, м), 7,17-7,26 (2H, м), 9,73 (1H, с).

50 МС (ESI); m/z 275 (M+H)⁺.

Приклад 24: 2-(4-бутил-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

a) 4-бутил-1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

55 273 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 175 мг гідрохлориду 2-метоксифенілгідазину і 168 мкл 3-н-бутил-2,4-пентандіону способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(a).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 0,94 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,32-1,39 (2H, м), 1,45-1,50 (2H, м), 2,01 (3H, м), 2,26 (3H, с), 2,39 (2H, кв., J=7,2 Гц), 3,79 (3H, с), 6,99-7,04 (2H, м), 7,30-7,38 (2H, м).

МС (FAB); m/z 259 (M+H)⁺.

b) 2-(4-бутил-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

208,8 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 273 мг 4-бутил-1-(2-метоксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 1(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 0,95 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 1,33-1,39 (2H, м), 1,43-1,48 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,32 (3H, с), 2,40 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 6,88-6,92 (1H, м), 7,08 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,16-7,20 (2H, м), 9,93 (1H, с).

МС (FAB); m/z 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 25: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-фторфенол

а) 2-аміно-5-фторфенол

252,5 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 314 мг 5-фтор-2-нітрофенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(a).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ (м.ч.) 6,33-6,38 (1H, м), 6,45-6,48 (1H, м), 6,51-6,55 (1H, м).

МС (FAB); m/z 128 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

б) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-фторфенол

89,6 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 150 мг 2-аміно-5-фторфенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,29 (3H, с), 2,37 (3H, с), 6,03 (1H, с), 6,60-6,65 (1H, м), 6,78-6,81 (1H, м), 7,13-7,16 (1H, м).

МС (ESI); m/z 207 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 26: 5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

168,8 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 287 мг 2-аміно-5-хлорфенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,30 (3H, с), 2,40 (3H, с), 6,05 (1H, с), 6,87-6,90 (1H, м), 7,10-7,14 (2H, м), 10,23 (1H, с).

МС (FAB); m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 27: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-нітрофенол

75,4 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 308 мг 2-аміно-3-нітрофенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 2,14 (3H, с), 2,19 (3H, с), 6,04 (1H, с), 7,27 (1H, дд, $J=1,6$, 7,6 Гц), 7,44 (1H, дд, $J=1,6$, 7,6 Гц), 7,50 (1H, т, $J=7,6$ Гц).

МС (FAB); m/z 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 28: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-нітрофенол

101 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 308 мг 2-аміно-5-нітрофенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,33 (3H, с), 2,50 (3H, с), 6,13 (1H, с), 7,38 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,79-7,81 (1H, м), 7,95 (1H, с).

МС (ESI); m/z 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 29: 3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)пропіонова кислота

29,9 мг метил-3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)пропаноату розчиняють в 0,6 мл метанолу, і до суміші додають 0,29 мл 1н. гідроксиду натрію і перемішують при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. До реакційної суміші додають 20 мл води, нейтралізують 1н. хлористоводневою кислотою і екстрагують 20 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 7,5 мг вказаної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,29 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,56 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 2,78 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 6,89-6,93 (1H, м), 7,08-7,10 (1H, м), 7,16-7,22 (2H, м).

МС (FAB); m/z 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 30: 5-хлор-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

152 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 287 мг 2-аміно-5-хлорфенолу і 233 мкл 3-метил-2,4-пентандіону способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 1,99 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,31 (3H, с), 6,86-6,89 (1H, м), 7,09-7,11 (2H, м).

МС (FAB); m/z 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 31: 5-аміно-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

86 мг 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-нітрофенолу розчиняють в 1,7 мл етанолу і додають 43 мг 10% паладію на вугіллі, і перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Після відділення фільтруванням нерозчинної речовини, розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 30,4 мг вказаної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,28 (3H, с), 2,33 (3H, с), 3,72 (2H, с), 5,99 (1H, с), 6,22 (1H, дд, $J=2,4$, 8,4 Гц), 6,40 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,97 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 9,27 (1H, с).

МС (FAB); m/z 204 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 32: 5-нітро-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

289,5 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 308 мг 2-аміно-5-нітрофенолу і 233 мкл 3-метил-2,4-пентандіону способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,02 (3H, c), 2,24 (3H, c), 2,40 (3H, c), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,79 (1H, д, J=2,4, 8,8 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,4 Гц).

МС (FAB); m/z 248 (M+H)⁺.

Приклад 33: 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол

а) 2,4-диметоксифенілборонова кислота

576 мкл 1-бром-2,4-диметоксибензолу розчиняють в 5,8 мл тетрагідрофурану і додають по краплях 3 мл 1,6 моль/л розчину н-бутиллітію в гексані, при -78°C, в атмосфері аргону. Потім додають 1,1 мл триізопропілборату і, після перемішування при -78°C протягом 40 хвилин, суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додають 40 мл води і 1 мл 5н. хлористоводневої кислоти, і екстрагують 50 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 2:1), одержуючи 610,2 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 3,85 (3H, c), 3,89 (3H, c), 5,81 (2H, c), 6,46 (1H, c), 6,56 (1H, дд, J=2,0, 8,4 Гц), 7,77 (1H, д, J=8,4 Гц).

б) 1-(2,4-диметоксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол

610,2 мг 2,4-диметоксифенілборонової кислоти розчиняють в 6 мл метиленхлориду, до суміші додають 387 мг 3,5-диметилпіразолу, 730 мг ацетату міді(II) і 948 мкл піридину, і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають 60 мл води і екстрагують 60 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску, і очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 3:2), одержуючи 81,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,07 (3H, c), 2,29 (3H, c), 3,77 (3H, c), 3,85 (3H, c), 5,94 (1H, c), 6,52-6,54 (2H, м), 7,22-7,24 (1H, м).

МС (FAB); m/z 233 (M+H)⁺.

с) 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол

118,4 мг 1-(2,4-диметоксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразолу розчиняють в 2,3 мл метиленхлориду і додають при кімнатній температурі 1,7 мл 1 М розчину триброміду бору в метиленхлориді, і перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш додають до 30 мл води, нейтралізують 1н. гідроксидом натрію і екстрагують 50 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 1:2), одержуючи 71,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,29 (3H, c), 2,33 (3H, c), 6,01 (1H, c), 6,37 (1H, дд, J=2,8, 8,8 Гц), 6,53 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,03 (1H, д, J=8,8 Гц).

МС (ESI); m/z 205 (M+H)⁺.

Приклад 34: 5-аміно-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

118,4 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 200 мг 5-нітро-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 31.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,97 (3H, c), 2,23 (3H, c), 2,24 (3H, c), 3,70 (2H, c), 6,22 (1H, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 6,40 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,4 Гц), 9,34 (1H, c).

МС (FAB); m/z 218 (M+H)⁺.

Приклад 35: метил-4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбоксилат

239,4 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 334 мг метил-4-аміно-3-гідроксибензолкарбоксилату способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,31 (3H, c), 2,45 (3H, c), 3,92 (3H, c), 6,08 (1H, c), 7,26-7,29 (1H, м), 7,60 (1H, дд, J=1,6, 8,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=1,6 Гц).

МС (ESI); m/z 247 (M+H)⁺.

Приклад 36: 3-аміно-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол

38,9 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 56,6 мг 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-нітрофенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 31.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,14 (3H, c), 2,25 (3H, c), 3,57 (2H, c), 6,02 (1H, c), 6,32-6,37 (2H, м), 7,02 (1H, т, J=8,0 Гц).

МС (FAB); m/z 204 (M+H)⁺.

Приклад 37: 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбонова кислота

100 мг метил-4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбоксилату розчиняють в 1 мл метанолу і додають при кімнатній температурі 1,6 мл 1н. гідроксиду натрію, і перемішують

протягом 3,5 годин. До реакційної суміші додають 20 мл води, нейтралізують 1н. хлористоводневою кислотою і екстрагують 20 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 40,8 мг вказаної в заголовку сполуки.

5 ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 2,16 (3H, c), 2,24 (3H, c), 6,04 (1H, c), 7,30 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,59 (1H, дд, $J=2,0, 8,4$ Гц), 7,64 (1H, д, $J=2,0$ Гц).

МС (ESI); m/z 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 38: 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідрокси-N,N-диметилбензамід

10 36 мг 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбонової кислоти розчиняють в 0,4 мл ДМФА і додають 36 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, 25 мг 1-гідроксибензотриазолу і 93 мкл диметиламіну (2,0 М розчину в ТГФ), і перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додають 10 мл води і екстрагують 15 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи препаративну тонкошарову

15 хроматографію на колонці з силікагелем (етилацетат), одержуючи 11,4 мг вказаної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,31 (3H, c), 2,41 (3H, c), 3,02 (3H, c), 3,11 (3H, c), 6,06 (1H, c), 6,97 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,23 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,26 (1H, c).

МС (ESI); m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Приклад 39: 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід

34 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 73,1 мг 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбонової кислоти і 38 мкл аміачної води способом, аналогічним наведеному в прикладі 38.

25 ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 2,16 (3H, c), 2,24 (3H, c), 6,04 (1H, c), 7,29 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=2,0, 8,4$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=2,0$ Гц).

МС (ESI); m/z 232 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 40: 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)бензолкарбонова кислота

а) метил-3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)бензолкарбоксилат

30 110,4 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 167 мг метил-4-аміно-3-гідроксибензолкарбоксилату і 116 мкл 3-метил-2,4-пентандіону способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,00 (3H, c), 2,26 (3H, c), 2,36 (3H, c), 3,92 (3H, c), 7,23-7,26 (1H, м), 7,58-7,60 (1H, м), 7,49 (1H, c), 10,53 (1H, c).

МС (ESI); m/z 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35 б) 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)бензолкарбонова кислота

68,7 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 110 мг метил-3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)бензолкарбоксилату способом, аналогічним наведеному в прикладі 37.

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 1,99 (3H, c), 2,09 (3H, c), 2,20 (3H, c), 7,28 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,59 (1H, дд, $J=2,0, 8,0$ Гц), 7,63 (1H, д, $J=2,0$ Гц).

40 МС (ESI); m/z 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 41: 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)бензамід

33,3 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 65 мг 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)бензолкарбонової кислоти і 32 мкл аміачної води способом, аналогічним наведеному в прикладі 38.

45 ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 1,99 (3H, c), 2,09 (3H, c), 2,19 (3H, c), 7,27 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,40 (1H, дд, $J=2,0, 8,0$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=2,0$ Гц).

МС (ESI); m/z 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 42: 4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід

а) метил-4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензоат

50 69,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 167 мг метил-4-аміно-3-гідроксибензоату і 114 мкл 3-хлорпентан-2,4-діону способом, аналогічним наведеному в прикладі 2(b).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,32 (3H, c), 2,42 (3H, c), 3,93 (3H, c), 7,24-7,26 (1H, м), 7,60-7,66 (1H, м), 7,77 (1H, c).

б) 4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензойна кислота

55 39,2 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 69,1 мг метил-4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензоату способом, аналогічним наведеному в прикладі 37.

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 2,15 (3H, c), 2,24 (3H, c), 7,32-7,35 (1H, м), 7,59-7,66 (2H, м).

МС (ESI); m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

с) 4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід

12,3 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 37,9 мг 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензойної кислоти і 17 мкл аміачної води способом, аналогічним наведеному в прикладі 38.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,14 (3H, c), 2,24 (3H, c), 7,29-7,32 (1H, м), 7,41-7,44 (1H, м), 7,50 (1H, c).

МС (ESI); m/z 266 (M+H)⁺.

Приклад 43: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол

а) 2-амінобензол-1,3-діол

465 мг 2-нітрорезорцину розчиняють в 9,3 мл етанолу і додають 230 мг 10% паладію на вугіллі, і перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 1 години. Після відділення фільтруванням нерозчинної речовини, розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 338,5 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 6,20-6,28 (3H, м).

МС (ESI); m/z 126 (M+H)⁺.

б) 2-аміно-1,3-феніленбіс(4-метилбензолсульфонат)

100 мг 2-амінобензол-1,3-діолу розчиняють в 2 мл дихлорметану і додають 234 мкл триетиламіну і 320 мг п-толуолу сульфонілхлориду, і перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. До реакційної суміші додають 20 мл води і екстрагують 20 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 4:1), одержуючи 278,1 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,46 (6H, c), 3,83 (2H, c), 6,48 (1H, т, J=8,1 Гц), 6,79 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,32 (4H, д, J=8,1 Гц), 7,72 (4H, д, J=8,3 Гц).

МС (ESI); m/z 434 (M+H)⁺.

в) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксифеніл-4-метилбензолсульфонат

До 278 мг 2-аміно-1,3-феніленбіс(4-метилбензолсульфонату) додають 0,64 мл 5н. хлористоводневої кислоти, і до суміші додають по краплях, при 0°C, розчин, в якому 58 мг нітриту натрію розчинено в 0,4 мл води, і перемішують протягом 30 хвилин. Потім додають по краплях, при 0°C, розчин, в якому 289 мг двохлористого олова розчинено в 0,32 мл 5н. хлористоводневої кислоти, і перемішують протягом 1 години. Розчинник відганяють при зниженому тиску і додають 1,3 мл етанолу і 66 мкл ацетилацетону, і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. До реакційної суміші додають 50 мл води і нейтралізують насиченим розчином бікарбонату натрію, і екстрагують 50 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = від 4:1 до 1:1), одержуючи 62,9 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,15 (3H, c), 2,17 (3H, c), 2,41 (3H, c), 5,91 (1H, c), 6,93-6,96 (2H, м), 7,14 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,18-7,26 (1H, м), 7,35 (2H, д, J=8,0 Гц).

МС (ESI); m/z 359 (M+H)⁺.

г) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол

До 62 мг 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксифеніл-4-метилбензолсульфонату додають розчин, в якому 97 мг гідроксиду калію розчинено в 1,5 мл етанолу і 1,5 мл води, і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 3,5 годин. До реакційної суміші додають 20 мл води і екстрагують 20 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 1:1), одержуючи 20,8 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,15 (3H, c), 2,16 (3H, c), 5,98 (1H, c), 6,45 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,00 (1H, т, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 205 (M+H)⁺.

Приклад 44: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метилфенол

а) 2-аміно-5-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

400 мг 2-аміно-5-метилфенолу розчиняють в 6,5 мл дихлорметану і додають 476 мкл триетиламіну і 619 мг п-толуолсульфонілхлориду, і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додають 60 мл води і екстрагують 60 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 3:1), одержуючи 730,1 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,15 (3H, c), 2,46 (3H, c), 3,63 (2H, уш.с), 6,61-6,63 (1H, м), 6,67 (1H, c), 6,82-6,85 (1H, м), 6,33 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,78 (2H, д, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 278 (M+H)⁺.

b) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

До 453 мг 2-аміно-5-метилфеніл-4-метилбензолсульфонату додають 1,6 мл 5н. хлористоводневої кислоти і додають по краплях, при 0°C, розчин, в якому 146 мг нітриту натрію розчинено в 1 мл води, і перемішують протягом 30 хвилин. Потім додають по краплях, при 0°C, розчин, в якому 736 мг двохлористого олова розчинено в 0,8 мл 5н. хлористоводневої кислоти, і перемішують протягом 1 години. Розчинник відганяють при зниженому тиску, додають 3,2 мл етанолу і 167 мкл ацетилацетону, і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. До реакційної суміші додають 50 мл води, нейтралізують насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують 80 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 2:1), одержуючи 199,6 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,09 (3H, с), 2,11 (3H, с), 2,41 (3H,с), 2,43 (3H, с), 5,82 (1H, с), 7,15-7,21 (4H, м), 7,36-7,38 (3H, м).

МС (ESI); m/z 357 (M+H)⁺.

c) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метилфенол

До 199,6 мг 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метилфеніл-4-метилбензолсульфонату додають розчин, в якому 314 мг гідроксиду калію розчинено в 4 мл етанолу і 4 мл води, і суміш нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години. До реакційної суміші додають 20 мл води і екстрагують 20 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 4:1), і потім необхідну фракцію розчиняють в 1,4-діоксані, розчин, що утворився, ліофілізують, одержуючи 66,2 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,29 (3H, с), 2,33 (3H, с), 2,37 (3H, с), 6,01 (1H, с), 6,70 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,90 (1H, с), 7,07 (1H, д, J=8,0 Гц), 9,64 (1H, уш.с).

МС (ESI); m/z 203 (M+H)⁺.

Приклад 45: 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метоксифенол

a) 2-аміно-5-метоксифеніл-4-метилбензолсульфонат

220,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 176 мг гідрохлориду 2-гідрокси-4-метоксіаніліну способом, аналогічним наведеному в прикладі 44(a).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,46 (3H, с), 3,62 (3H, с), 6,41 (1H, с), 6,65-6,66 (2H, м), 7,34 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,79 (2H, д, J=8,8 Гц).

b) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метоксифеніл-4-метилбензолсульфонат

93,7 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 220 мг 2-аміно-5-метоксифеніл-4-метилбензолсульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 44(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,08 (3H, с), 2,11 (3H, с), 2,41 (3H, с), 3,85 (3H, с), 5,82 (1H, с), 6,87 (1H, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 7,06 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,20-7,24 (1H, м), 7,39 (2H, д, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 373 (M+H)⁺.

c) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метоксифенол

30,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 93 мг 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метоксифеніл-4-метилбензолсульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 44(c).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,27 (3H, с), 2,33 (3H, с), 3,80 (3H, с), 6,00 (1H, с), 6,45 (1H, дд, J=2,8, 8,4 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,4 Гц), 9,67 (1H, уш.с).

МС (ESI); m/z 219 (M+H)⁺.

Приклад 46: 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-метилфенол

a) 2-аміно-3-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

374,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 200 мг 2-аміно-3-метилфенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(b).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,14 (3H, с), 2,46 (3H, с), 3,79 (2H,с), 6,51 (1H, т, J=8,0 Гц), 6,63 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,78 (2H, д, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 278 (M+H)⁺.

b) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

269,9 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 374 мг 2-аміно-3-метилфеніл-4-метилбензолсульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(c).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,01 (3H, с), 2,02 (3H, с), 2,16 (3H, с), 2,43 (3H, с), 5,88 (1H, с), 7,19-7,24 (3H, м), 7,32 (2H, д, J=5,2 Гц), 7,51 (2H, д, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 357 (M+H)⁺.

с) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метилфенол

79,2 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 269 мг 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метилфеніл-4-метилбензолсульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(d).

¹Н-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 1,92 (3Н, с), 2,01 (3Н, с), 2,24 (3Н, с), 6,02 (1Н, с), 6,79 (2Н, д, J=7,6 Гц), 7,18 (1Н, т, J=7,6 Гц).

МС (ESI); m/z 203 (M+H)⁺.

Приклад 47: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-гідроксиметилфенол

132 мг метил-4-(3,5-диметил-1Н-піразоліл)-3-гідроксибензолкарбоксилату розчиняють в 2,6 мл тетрагідрофурану і додають 58 мг боргідриду літію, і перемішують при 50°C протягом 3,5 годин. До реакційної суміші додають 20 мл води і екстрагують 20 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 1:2), одержуючи 12,4 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,28 (3Н, с), 2,44 (3Н, с), 4,64 (2Н, с), 6,02 (1Н, с), 6,90 (1Н, д, J=8,0 Гц), 7,02 (1Н, с), 7,17 (1Н, д, J=8,0 Гц).

МС (ESI); m/z 219 (M+H)⁺.

Приклад 48: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метиламінофенол

а) 1-(2-метокси-4-нітрофеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол

498 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 700 мг 2-метокси-4-нітроаніліну способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(c).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,13 (3Н, с), 2,30 (3Н, с), 3,93 (3Н, с), 6,02 (1Н, с), 7,53 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,89 (1Н, д, J=2,0 Гц), 7,95 (1Н, дд, J=2,0, 8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 248 (M+H)⁺.

б) 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метоксіанілін

417,6 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 495 мг 1-(2-метокси-4-нітрофеніл)-3,5-диметил-1Н-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 31.

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,06 (3Н, с), 2,28 (3Н, с), 3,72 (3Н, с), 3,81 (2Н, уш.с), 5,92 (1Н, с), 6,28-6,31 (2Н, м), 7,06 (1Н, д, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 218 (M+H)⁺.

с) 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метокси-N-метиланілін

200 мг 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метоксіаніліну розчиняють в 6 мл диметилформаміду і додають 160 мкл метилйодиду і 636 мг карбонату калію, і перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. До реакційної суміші додають 50 мл води і екстрагують 50 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 1:3), одержуючи 48,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,07 (3Н, с), 2,28 (3Н, с), 2,86 (3Н, с), 3,74 (3Н, с), 3,95 (1Н, уш.с), 5,92 (1Н, с), 6,17 (1Н, д, J=2,4 Гц), 6,21 (1Н, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 7,09 (1Н, д, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 232 (M+H)⁺.

д) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метиламінофенол

25 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 58,7 мг 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метокси-N-метиланіліну способом, аналогічним наведеному в прикладі 33(c).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,28 (3Н, с), 2,32 (3Н, с), 2,83 (3Н, д, J=1,2 Гц), 5,98 (1Н, с), 6,13-6,16 (1Н, м), 6,31-6,32 (1Н, м), 6,99 (1Н, дд, J=1,2, 8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 218 (M+H)⁺.

Приклад 49: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метилфенол

а) 2-аміно-4-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

770,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 479 мг гідрохлориду 2-аміно-4-метилфенолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(b).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,21 (3Н, с), 2,46 (3Н, с), 3,74 (2Н, уш.с), 6,39 (1Н, д, J=8,0 Гц), 6,53 (1Н, с), 6,62 (1Н, д, J=8,0 Гц), 7,32 (2Н, д, J=8,0 Гц), 7,77 (2Н, д, J=8,0 Гц).

МС (ESI); m/z 278 (M+H)⁺.

б) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

137,3 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 400 мг 2-аміно-4-метилфеніл-4-метилбензолсульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(c).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,10 (3Н, с), 2,12 (3Н, с), 2,35 (3Н, с), 2,41 (3Н, с), 5,82 (1Н, с), 7,13-7,15 (3Н, м), 7,20-7,22 (1Н, м), 7,33-7,36 (2Н, м), 7,42 (2Н, д, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 357 (M+H)⁺.

с) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метилфенол

60,4 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 167 мг 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-4-метилфеніл-4-метилбензолсульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(d).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,29 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,39 (3H, с), 6,02 (1H, с), 6,97-7,02 (3H, м), 9,43 (1H, с).

5 MC (ESI); m/z 203 (M+H)⁺.

Приклад 50: 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-трифторметилфенол

а) 1-(2-метокси-4-трифторметилфеніл)-3,5-диметил-1H-піразол

95,5 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 191 мг 2-метокси-4-трифторметиланіліну способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(c).

10 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,05 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,86 (3H, с), 5,99 (1H, с), 7,22 (1H, с), 7,31 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,0 Гц).

MC (ESI); m/z 271 (M+H)⁺.

б) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-трифторметилфенол

15 25,7 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 95,5 мг 1-(2-метокси-4-трифторметилфеніл)-3,5-диметил-1H-піразолу способом, аналогічним наведеному в прикладі 33(c).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,31 (3H, с), 2,45 (3H, с), 6,08 (1H, с), 7,15-7,18 (1H, м), 7,30-7,35 (2H, м), 10,64 (1H, с).

MC (ESI); m/z 257 (M+H)⁺.

20 Приклад 51: 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-6-метилфенол

а) 2-аміно-6-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

159,9 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 200 мг 6-аміно-о-крезолгідрохлориду способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(b).

25 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,06 (3H, с), 2,48 (3H, с), 3,96 (2H, с), 6,53-6,55 (1H, м), 6,59-6,61 (1H, м), 6,93 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,90 (2H, д, J=8,0 Гц).

MC (ESI); m/z 278 (M+H)⁺.

б) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-6-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

48,8 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 159,5 мг 2-аміно-6-метилфеніл-4-метилбензолсульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(c).

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,09 (3H, с), 2,10 (3H, с), 2,43 (3H, с), 2,49 (3H, с), 5,67 (1H, с), 7,13-7,32 (5H, м), 7,48 (2H, д, J=8,0 Гц).

MC (ESI); m/z 357 (M+H)⁺.

с) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-6-метилфенол

35 12 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 48,5 мг 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-6-метилфеніл-4-метилбензолсульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(d).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,30 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,38 (3H, с), 6,03 (1H, с), 6,81 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,03-7,09 (2H, м), 9,79 (1H, с).

MC (ESI); m/z 203 (M+H)⁺.

Приклад 52: 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-етилфенол

40 а) 4-хлор-5-етил-2-нітрофенілметансульфонат

150 мг 4-хлор-5-етил-2-нітрофенолу розчиняють в 1,5 мл дихлорметану і додають при кімнатній температурі 156 мкл триетиламіну і 69 мкл метансульфонілхлориду, і перемішують протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додають 50 мл води і екстрагують 60 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 200,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,28 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,83 (2H, кв., J=7,6 Гц), 3,37 (3H, с), 7,42 (1H, с), 8,09 (1H, с).

б) 2-аміно-5-етилфенілметансульфонат

50 200 мг 4-хлор-5-етил-2-нітрофенілметансульфонату розчиняють в 4 мл етанолу і додають 200 мг 10% паладію на вугіллі, і перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після відділення фільтруванням нерозчинної речовини, розчинник відганяють при зниженому тиску, одержуючи 74,9 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 1,26 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,73 (2H, кв., J=7,6 Гц), 3,47 (3H, с), 7,28-7,46 (3H, м).

55 MC (ESI); m/z 216 (M+H)⁺.

с) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-етилфенілметансульфонат

28,1 мг вказаної в заголовку сполуки одержують з 74,5 мг 2-аміно-5-етилфенілметансульфонату способом, аналогічним наведеному в прикладі 43(c).

60 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,28 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,17 (3H, с), 2,26 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,73 (2H, кв., J=7,6 Гц), 6,00 (1H, с), 7,24-7,26 (1H, м), 7,33-7,37 (2H, м).

МС (ESI); m/z 295 ($M+H$)⁺.

d) 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-етилфенол

28 мг 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-етилфенілметансульфонату розчиняють в 0,1 мл метанолу і додають 0,07 мл 5н. хлористоводневої кислоти, і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додають 15 мл води і екстрагують 15 мл етилацетату. Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску і очищають, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 4:1), одержуючи 7,4 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,29 (3H, с), 2,38 (3H, с), 2,63 (2H, кв., J=7,6 Гц), 6,02 (1H, с), 6,73-6,75 (1H, м), 6,94 (1H, с), 7,10 (1H, д, J=8,0 Гц), 9,67 (1H, с).

МС (ESI); m/z 217 ($M+H$)⁺.

Приклад 53: 2-(4-фтор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 1-(2-бензилоксифеніл)-4-фтор-3,5-диметил-1H-піразол

500 мг гідрохлориду 2-бензилоксифенілгідразину і 251 мг 3-фторпентан-2,4-діону додають до 12 мл етанолу і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 1,5 години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = від 6:1 до 5:1), одержуючи 417 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,07 (3H, с), 2,30 (3H, с), 5,04 (2H, с), 7,03-7,07 (2H, м), 7,24-7,37 (7H, м).

МС (ESI); m/z 297 ($M+H$)⁺.

b) 2-(4-фтор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

416 мг 1-(2-бензилоксифеніл)-4-фтор-3,5-диметил-1H-піразолу розчиняють в 16 мл метанолу і додають 42,6 мг 10% паладію на вугіллі, і перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом всього дня і ночі. Після відділення фільтруванням нерозчинної речовини, фільтрат переганяють при зниженому тиску і залишок, що утворюється в результаті, очищають, використовуючи хроматографію на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 5:1), одержуючи 290 мг вказаної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,28 (3H, с), 2,33 (3H, с), 6,90 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,19 (1H, т, J=8,0 Гц).

МС (ESI); m/z 207 ($M+H$)⁺.

Приклад 54: 5-бром-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

а) 5-бром-2-гідразинілфенол-4-метилбензолсульфонат

До суспензії 2-аміно-5-бромфенолу (1,0 г) в етанолі (7,0 мл) по краплях додають концентровану хлористоводневу кислоту (1,5 мл), при -10°C. До одержаного розчину додають при тій же температурі трет-бутилнітрит (636 мг). Суміш, що утворилася, перемішують при тій же температурі протягом 1 год., одержуючи розчин діазонієвої солі. У окрему круглодонну колбу додають дигідрат двохлористого олова (2,49 г), моногідрат п-толуолсульфоновної кислоти (1,08 г) і EtOH (15 мл), і перемішують при -10°C протягом 15 хв. Одержаний вищезгаданий розчин діазонієвої солі додають по краплях, при -10°C, до даного розчину. Реакційну суміш перемішують при -10°C протягом 1 год., і потім додають простий трет-бутилметилловий ефір (30 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин. Осад, що утворився в результаті, фільтрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,9 г).

b) 5-бром-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

5-Бром-2-гідразинілфенол-4-метилбензолсульфонат (0,9 г) і ацетилацетон (0,8 г) додають до етанолу (25 мл), що нагрівається до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 1 год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в етилацетаті (50 мл) і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (2×20 мл). Органічний шар сушать над безводним Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Залишок, що утворився, очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (4:1), що дає вказану в заголовку сполуку (650 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,30 (3H, с), 2,40 (3H, с), 6,05 (1H, с), 7,01-7,08 (2H, м), 7,26 (1H, с).

МС (ESI); m/z 267 ($M+H$)⁺.

Приклад 55: 5-бром-2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)фенол

558 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладі 54(b), використовуючи 5-бром-2-гідразинілфенол-4-метилбензолсульфонат (0,9 г), одержаний тим же способом, що і в прикладі 54(a), і 3-хлорпентан-2,4-діон (1,07 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,30 (3H, с), 2,38 (3H, с), 7,02-7,08 (2H, м), 7,27 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,62 (1H, с).

МС (ESI); m/z 303 (M+H)⁺.

Приклад 56: 5-бром-2-(3,4,5-триметил-1H-піразол-1-іл)фенол

320 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладі 54(b), використовуючи 5-бром-2-гідразинілфенол-4-метилбензолсульфонат (0,9 г), одержаний тим же способом, що і в прикладі 54(a), і 3-метилпентан-2,4-діон (0,9 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 1,98 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,31 (3H, с), 7,00-7,06 (2H, м), 7,25 (1H, д, J=1,6 Гц), 10,34 (1H, с).

МС (ESI); m/z 281 (M+H)⁺.

Приклад 57: 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат

а) 4-нітро-1,3-фенілендіацетат

До розчину 4-нітробензол-1,3-діолу (5,0 г) в метиленхлориді (50 мл) додають піридин (5,35 г), 4-диметиламінопіридин (0,39 г) і оцтовий ангідрид (8,12 г), послідовно, при охолодженні льодом, в атмосфері азоту. Реакційну суміш, що утворилася в результаті, підігрівують до кімнатної температури і перемішують протягом 1 год. Потім реакційну суміш промивають водою (50 мл), 1N. хлористоводневою кислотою (100 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) і насиченим розчином солі (100 мл), послідовно, сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,4 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,33 (3H, с), 2,37 (3H, с), 7,09 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,18 (1H, дд, J=2,4, 9,2 Гц), 8,16 (1H, д, J=9,2 Гц).

б) 3-гідрокси-4-нітрофенілацетат

До розчину 4-нітро-1,3-фенілендіацетату (1,0 г) в хлороформі (25 мл) додають хлорид алюмінію (2,23 г), при охолодженні льодом, в атмосфері азоту. Реакційну суміш підігрівують до кімнатної температури і перемішують протягом 3 год. Потім до реакційної суміші додають воду (100 мл) і екстрагують метиленхлоридом (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивають 1N. хлористоводневою кислотою (25 мл) і насиченим розчином солі (25 мл), послідовно, сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексан/етилацетат (20:1), що дає вказану в заголовку сполуку (610 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,32 (3H, с), 6,77 (1H, дд, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц), 6,95 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,14 (1H, д, J=9,2 Гц), 10,70 (1H, с).

МС (ESI); m/z 196 (M-H)⁻.

с) 4-аміно-3-гідроксифенілацетат

До розчину 3-гідрокси-4-нітрофенілацетату (3,0 г) в етилацетаті (50 мл) додають, в атмосфері азоту, 300 мг паладію на вугіллі (10%). Суміш, що утворилася, перемішують в атмосфері водню протягом 10 год. при кімнатній температурі. Нерозчинну речовину відділяють фільтруванням і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексан/етилацетат (1:1), що дає вказану в заголовку сполуку (2,48 г).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,17 (3H, с), 4,45 (2H, уш.с), 6,28 (1H, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 6,40 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, д, J=8,4 Гц), 9,26 (1H, уш.с).

МС (ESI); m/z 167 (M)⁺.

д) 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат

330 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладі 54(b), використовуючи 4-гідразиніл-3-гідроксифенілацетат-4-метилбензолсульфонат (0,9 г), одержаний з 4-аміно-3-гідроксифенілацетату (1,0 г) тим же способом, що і в прикладі 54(a), і ацетилацетон (0,9 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,29 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,41 (3H, с), 6,04 (1H, с), 6,68 (1H, дд, J=2,4, 8,8 Гц), 6,85 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,8 Гц), 10,14 (1H, с).

МС (ESI); m/z 247 (M+H)⁺.

Приклад 58: 4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат

30 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладі 54(b), використовуючи 4-гідразиніл-3-гідроксифенілацетат-4-метилбензолсульфонат (0,9 г), одержаний з 4-аміно-3-гідроксифенілацетату (1,0 г) тим же способом, що і в прикладі 54(a), і 3-хлорпентан-2,4-діон (1,2 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,30 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,39 (3H, с), 6,70 (1H, дд, J=2,8, 8,8 Гц), 6,86 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,8 Гц), 9,50 (1H, с).

МС (ESI); m/z 281 (M+H)⁺.

Приклад 59: 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенілацетат

230 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладі 54(b), використовуючи 4-гідразиніл-3-гідроксифенілацетат-4-метилбензолсульфонат (0,6 г), одержаний з 4-аміно-3-гідроксифенілацетату (1,0 г) тим же способом, що і в прикладі 54(a), і 3-метилпентан-2,4-діон (1,0 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 1,99 (3H, c), 2,24 (3H, c), 2,30 (3H, c), 2,32 (3H, c), 6,66 (1H, дд, $J=2,8$, 8,4 Гц), 6,83 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 10,22 (1H, c).

МС (ESI); m/z 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 60: 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метокси-5-метилфенол

а) 1,4-диметокси-2-метил-5-нітробензол

2,5-Диметокситолуол (6,0 г) розчиняють в оцтовій кислоті (20 мл). До розчину додають по краплях розчин димлячої азотної кислоти ($d=1,50$, 4,32 г) в оцтовій кислоті (10 мл), при 40°C, за період 5 хв. Суміш перемішують при 40°C протягом 30 хв. Потім реакційній суміші дають охолотитися до кімнатної температури, перемішуючи ще протягом 30 хв., після чого реакційну суміш розбавляють холодною водою (300 мл). Осад, що утворився в результаті, фільтрують, промивають холодною водою (100 мл) і сушать при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,5 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,28 (3H, c), 3,84 (3H, c), 3,92 (3H, c), 6,90 (1H, c), 7,40 (1H, c).

МС (ESI); m/z 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

б) 4-метокси-5-метил-2-нітрофенол

Розчин 1,4-диметокси-2-метил-5-нітробензолу (6,0 г) в метиленхлориді (30 мл) охолоджують до -20°C і додають по краплях, при -20°C, розчин трихлориду бору (1,0 М в CH_2Cl_2) (30 мл). Потім реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 16 год. Після чого до реакційного розчину додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (50 мл) і екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивають водою (100 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють при зниженому тиску. Одержаний в результаті залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексан/етилацетат (9:1), що дає вказану в заголовку сполуку (4,25 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,26 (3H, c), 3,84 (3H, c), 6,94 (1H, c), 7,39 (1H, c), 10,46 (1H, c).

МС (ESI); m/z 182 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

с) 4-метокси-5-метил-2-нітрофеніл-4-метилбензолсульфонат

До розчину 4-метокси-5-метил-2-нітрофенолу (8,0 г) в метиленхлориді (80 мл) додають п-толуолсульфонілхлорид (9,15 г) при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Суміш охолоджують до 0°C. До одержаної суміші додають триетиламін (4,86 г) і перемішують протягом 2 год. Потім реакційну суміш виливають у воду (150 мл) і екстрагують метиленхлоридом (150 мл). Органічний шар промивають водою (100 мл) і насиченим розчином солі (50 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексан/етилацетат (9:1), що дає вказану в заголовку сполуку (12,0 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,26 (3H, c), 2,46 (3H, c), 3,87 (3H, c), 7,19 (1H, c), 7,33 (1H, c), 7,34 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,77 (2H, д, $J=8,4$ Гц).

МС (ESI); m/z 336 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

д) 2-аміно-4-метокси-5-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

3,2 г вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладі 57(c), використовуючи 4-метокси-5-метил-2-нітрофеніл-4-метилбензолсульфонат (4,0 г).

^1H -ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ (м.ч.) 1,91 (3H, c), 2,41 (3H, c), 3,64 (3H, c), 4,73 (2H, уш.с), 6,25 (1H, c), 6,64 (1H, c), 7,43 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,79 (2H, д, $J=8,4$ Гц).

МС (ESI); m/z 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

е) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метокси-5-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат

400 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладах 54(a) і 54(b), використовуючи 2-аміно-4-метокси-5-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат (1,0 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,10 (6H, c), 2,25 (3H, c), 2,41 (3H, c), 3,79 (3H, c), 5,80 (1H, c), 6,71 (1H, c), 7,15 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,27 (1H, c), 7,35 (2H, д, $J=8,4$ Гц).

МС (ESI); m/z 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

ф) 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метокси-5-метилфенол

70 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладі 29, використовуючи 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метокси-5-метилфеніл-4-метилбензолсульфонат (200 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,21 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,39 (3H, с), 3,78 (3H, с), 6,02 (1H, с), 6,67 (1H, с), 6,89 (1H, с), 8,87 (1H, с).

МС (ESI); m/z 233 (M+H)⁺.

Приклад 61: 4-хлор-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метилфенол

5 а) 2-аміно-4-хлор-5-метилфенол

До розчину 4-хлор-5-метил-2-нітрофенолу (5,0 г) в метанолі (100 мл), при 0°C, додають цинк в порошок (8,71 г), попередньо активованому хлористоводневою кислотою, і розчин хлориду амонію (7,1 г) у воді (20 мл). Суспензію перемішують протягом 4 год. при кімнатній температурі. Потім нерозчинну речовину фільтрують через целіт, і щільний осад на целіті промивають етилацетатом (100 мл). Фільтрат і промивальні води об'єднують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексан/етилацетат (3:2), що дає вказану в заголовку сполуку (1,4 г).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,10 (3H, с), 4,57 (2H, уш.с), 6,54 (1H, с), 6,58 (1H, с), 9,11 (1H, с).

МС (ESI); m/z 157 (M)⁺.

15 б) 4-хлор-2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-5-метилфенол

120 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладах 54(а) і 54(б), використовуючи 2-аміно-4-хлор-5-метилфенол (1,0 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,29 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,41 (3H, с), 6,03 (1H, с), 6,96 (1H, с), 7,19 (1H, с), 9,88 (1H, с).

20 МС (ESI); m/z 237 (M+H)⁺.

Приклад 62: 2-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-4,5-диметилфенол

630 мг вказаної в заголовку сполуки одержують тим же способом, що і в прикладах 54(а) і 54(б), використовуючи 2-аміно-4,5-диметилфенол (1,0 г).

25 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,21 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,38 (3H, с), 6,00 (1H, с), 6,88 (1H, с), 6,94 (1H, с), 9,28 (1H, с).

МС (ESI); m/z 217 (M+H)⁺.

Приклад 63: 4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол

200 мг вказаної в заголовку сполуки виділяють при очищенні хроматографією на колонці з силікагелем в прикладі 58 як побічний продукт.

30 ¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,07 (3H, с), 2,20 (3H, с), 6,36 (1H, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 6,42 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,4 Гц).

МС (ESI); m/z 239 (M+H)⁺.

Приклад випробування 1: визначення протигрибкової активності

35 Визначення протигрибкової активності здійснюють наступним способом. Оцінювані сполуки розчиняють в диметилсульфоксиді (DMCO) і використовують. Як контрольне середовище використовують середовище RPMI1640, що містить 0,165 М 3-морфолінопропансульфонові кислоти (MOPS). Як контрольний штам використовують *T. mentagrophytes* ATCC18748 або *T. rubrum* ATCC10218. Дозують по 100 мкл кожного контрольного штаму при концентрації 1×10⁴ конідію/мл, змішують з оцінюваними сполуками на 96-ямковому мікропланшеті з половинним об'ємом ямок так, що концентрація DMCO стає 1%, і культивують при 28°C протягом 3 днів (для *T. mentagrophytes*) або протягом 4 днів (для *T. rubrum*). Потім додають 5 мкл з набору для кількісної оцінки клітин Kit8 (WST8) і вимірюють поглинання при 450 нм і 595 нм як фонове зв'язування. Потім проби інкубують при 28°C протягом 5 годин (для *T. mentagrophytes*) або протягом ночі (для *T. rubrum*), і знову вимірюють поглинання при 450 нм і 595 нм, і потім розраховують процент інгібування росту, використовуючи відмінності в порівнянні з фоновим зв'язуванням, і концентрацію 80% інгібування росту розглядають як MIC (мкг/мл).

Таблиця 1

Приклад №	MIC (T. mentagrophytes)	MIC (T. rubrum)	Приклад №	MIC (T. mentagrophytes)	MIC (T. rubrum)
1	B	B	35	C	C
5	C	D	36	E	D
6	C	E	37	B	B
7	C	E	38	C	B
8	C	E	39	C	C
9	A	A	40	E	D
10	D	E	41	D	D
11	C	D	42	C	D
12	C	E	43	E	D
13	A	B	44	A	A
14	B	B	45	A	A
15	C	C	46	E	D
16	C	E	47	B	B
17	A	A	48	B	B
18	B	B	49	E	D
19	C	C	50	B	B
20	C	D	51	E	D
21	A	B	52	A	A
22	C	D	53	B	B
23	C	D	54	A	A
24	A	C	55	A	A
25	B	B	56	A	A
26	A	A	57	B	B
28	B	C	58	B	A
30	A	A	59	B	B
31	B	B	61	C	C
32	B	B	63	A	A
33	B	A	Аморолфіну гідрохлорид	A	A
34	B	B	Тербінафіну гідрохлорид	A	A

	MIC (T. mentagrophytes)
A	≤1 мкг/мл
B	2-8 мкг/мл
C	16-32 мкг/мл
D	Інгібування від 50% або більше до менше 80% при 32 мкг/мл
E	Інгібування менше 50% при 32 мкг/мл

	MIC (T. rubrum)
A	≤2 мкг/мл
B	4-16 мкг/мл
C	16-32 мкг/мл
D	>32-64 мкг/мл
E	>64 мкг/мл

Приклад випробування 2: випробування на нігтьову проникність

- 5 Кожну із сполук по прикладах і сполук порівняння (аморолфіну гідрохлорид, тербінафіну гідрохлорид і циклопірокс) розчиняють в розчині етилацетат:пропіленгліколь (1:1) або диметилсульфоксиді при концентрації 10 мг/мл. По 2 мкл кожного розчину наносять на зріз бичачого копита (близько 100 мкм товщиною), поміщений на легкоплавку агарозу. Після інкубації при 28°C протягом 5 днів, агарозу збирають, додають дистильовану воду, і суміші нагрівають і розчиняють. Концентрації сполук в розчинах визначають, використовуючи прилад
- 10 для високоефективної рідинної хроматографії/мас-спектрометрії, одержуючи кількості засобів, що проникли через ніготь, і розраховують проникність для відповідних засобів.

В результаті встановлено, що сполуки по прикладах виявляють значно більші нігтьові проникності в порівнянні з аморолфіну гідрохлоридом і тербінафіну гідрохлоридом.

Таблиця 2

Приклад №	Нігтьова проникність	Приклад №	Нігтьова проникність
1	B	32	C
2	B	33	B
3	B	34	B
4	D	35	C
5	C	36	A
6	D	37	B
7	C	38	B
8	A	39	A
9	C	40	C
10	C	41	B
11	C	42	C
12	C	43	C
13	C	44	B
14	C	45	B
15	C	46	B
16	C	47	A
17	C	48	B
18	C	49	C
19	C	50	D
20	C	51	C
21	D	52	C
22	C	53	C
23	C	54	C
24	D	55	D
25	B	56	D
26	C	60	C
27	B	61	C
28	C	62	C
29	B	63	C
30	D	Аморолфіну гідрохлорид	E
31	A	Тербінафіну гідрохлорид	E

Нігтьова проникність

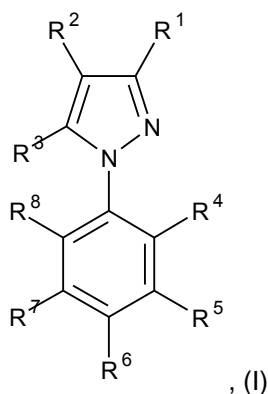
A 35-60%
 B 10 - менше 35%
 C 1 - менше 10%
 D 0,1 - менше 1%
 E <0,1%

Промислова застосовність

- 5 Як указано вище, існує високий попит на розробку засобу проти дерматофітного оніхомікозу для місцевого застосування, що має не тільки активність проти трихофітонів, але також високу нігтьову проникність. Автори даного винаходу успішно розробили протигрибковий засіб від дерматомікозу, що містить сполуку, представлену формулою (I), або її сіль як активний інгредієнт, що має високу активність проти трихофітонів і високу нігтьову проникність. Крім того,
- 10 засіб за даним винаходом можна використовувати як засіб для місцевого застосування, і, використовуючи засіб для місцевого застосування за даним винаходом, можна подолати лікарські взаємодії, захворювання печінки і побічні ефекти, супроводжуючі тривалий прийом дозволеного для застосування в медичній практиці перорального протигрибкового засобу. Даний винахід пропонує варіанти лікування для пацієнтів, інфікованих трихофітонами, що
- 15 уникають перорального прийому.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена наступною формулою (I)



де:

- 5 R¹ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл або трифторметил;
 R² означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, галоген, -COO(C₁₋₆-алкіл) або -(CH₂)₁₋₃COOR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл);
 R³ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, аміно, трифторметил або -OR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл);
- 10 R⁴ означає гідроксильну групу;
 R⁵ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, гідроксильну групу або галоген;
 R⁶ означає C₁₋₆-алкіл, трифторметил, галоген, аміно, -NR^aR^b, нітро, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, -CONR^aR^b, -COO(C₁₋₆-алкіл), -COOH, -(CH₂)₁₋₃COOR або -OR^a (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C₁₋₆-алкіл або C₁₋₆-ацил);
- 15 R⁷ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, -OR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл) або галоген; і
 R⁸ означає атом водню, C₁₋₆-алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро,
 за умови, що, коли R¹ означає атом водню, R³ не може означати атом водню, і сполука, в якій R¹ означає трет-бутил, R³ означає аміно, R⁴ означає гідроксильну групу і R⁶ означає метил,
 20 виключається,
 або її сіль.
2. Сполука за п. 1, де:
 R¹ означає C₁₋₆-алкіл або трифторметил;
 R³ означає C₁₋₆-алкіл, трифторметил або -OR (R означає атом водню або C₁₋₆-алкіл), або її сіль.
- 25 3. Сполука за п. 1, де:
 R¹ означає C₁₋₆-алкіл;
 R³ означає C₁₋₆-алкіл, або її сіль.
4. Сполука за п. 1, де:
 R¹ означає C₁₋₄-алкіл;
 30 R² означає атом водню,
 C₁₋₄-алкіл або галоген;
 R³ означає C₁₋₄-алкіл;
 R⁴ означає гідроксильну групу;
 R⁵ означає атом водню;
- 35 R⁶ означає C₁₋₄-алкіл, трифторметил, галоген, аміно, -NR^aR^b, нітро, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, -CONR^aR^b, -COO(C₁₋₃-алкіл), -COOH, -(CH₂)₁₋₃COOR або -OR^a (R означає атом водню або C₁₋₃-алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C₁₋₃-алкіл або C₁₋₃-ацил);
 R⁷ означає атом водню; і
- 40 R⁸ означає атом водню, C₁₋₄-алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро, або її сіль.
5. Сполука за п. 1, де:
 R¹ означає метил;
 R² означає атом водню, метил або галоген;
 R³ означає метил;
- 45 R⁴ означає гідроксильну групу;
 R⁵ означає атом водню;
 R⁶ означає C₁₋₃-алкіл, трифторметил, галоген, аміно, -NR^aR^b, нітро, гідроксі-C₁₋₃-алкіл, -CONR^aR^b, -COO(C₁₋₃-алкіл), -COOH, -(CH₂)₁₋₃COOR або -OR^a (R означає атом водню або C₁₋₃-

алкіл, R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-3} -алкіл або C_{1-3} -ацил);
 R^7 означає атом водню; і
 R^8 означає атом водню,

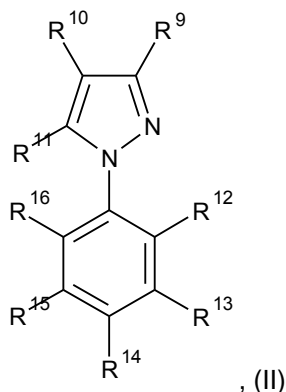
5 або її сіль.

6. Сполука, що являє собою:

- 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-фторфенол,
 2-(5-гідрокси-3-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 10 2-(3,5-бістрифторметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-метил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(5-аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 15 2-хлор-6-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-діетил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,2-діол,
 2-(4-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 20 5-фтор-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-фтор-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-фторфенол,
 етил-1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбоксилат,
 метил-3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)пропаноат,
 25 2-(4-бутил-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-фторфенол,
 5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-нітрофенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-нітрофенол,
 30 3-(1-(2-гідроксифеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)пропіонову кислоту,
 5-хлор-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-аміно-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-нітро-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 35 5-аміно-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 метил-4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбоксилат,
 3-аміно-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензолкарбонову кислоту,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідрокси-N,N-диметилбензамід,
 40 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід,
 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)бензолкарбонову кислоту,
 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)бензамід,
 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксибензамід,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол,
 45 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метоксифенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-гідроксиметилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метиламінофенол,
 50 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-трифторметилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-6-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-етилфенол,
 2-(4-фтор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 55 5-бром-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-бром-2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 5-бром-2-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенол,
 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат,
 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-гідроксифенілацетат,
 60 3-гідрокси-4-(3,4,5-триметил-1Н-піразол-1-іл)фенілацетат,

2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4-метокси-5-метилфенол,
 4-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-5-метилфенол,
 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-4,5-диметилфенол або
 4-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)бензол-1,3-діол, або її сіль.

- 5 7. Протигрибковий засіб від дерматомікозу, який містить сполуку, представлену наступною формулою (II)



де:

- 10 R^9 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або трифторметил;
 R^{10} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, галоген, $-COO(C_{1-6}\text{-алкіл})$ або $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл);
 R^{11} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, аміно, трифторметил або $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл);
 15 R^{12} означає гідроксильну групу;
 R^{13} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу або галоген;
 R^{14} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, трифторметил, галоген, аміно, $-NR^aR^b$, нітро, гідроксі- C_{1-6} -алкіл, $-CONR^aR^b$, $-COO(C_{1-6}\text{-алкіл})$, $-COOH$, $-(CH_2)_{1-3}COOR$ або $-OR^a$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл, і R^a і R^b можуть бути однаковими або відмінними один від одного і означають атом водню, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -ацил);
 20 R^{15} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, $-OR$ (R означає атом водню або C_{1-6} -алкіл) або галоген; і
 R^{16} означає атом водню, C_{1-6} -алкіл, гідроксильну групу, аміно або нітро, або її сіль.
 8. Засіб від дерматофітного оніхомікозу, який включає сполуку за п. 1, 6 або 7 або її сіль.
 9. Протигрибковий засіб від дерматомікозу за п. 7, який являє собою засіб для місцевого застосування.
 25 10. Засіб від дерматофітного оніхомікозу за п. 8 або 9, який являє собою засіб для місцевого застосування.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601