Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

05-52293

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

05-52293

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** Agente para prevenir o tratar neuropatia

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/381 // 31/4155 A61P 25/60

71. **SOLICITANTE** Takeda Pharmaceuticals Company Limited.

DOMICILIO Osaka, Japón

74. **APODERADO** Emilio Ferrero C.C. 438.019 de Usaquén.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 27-05-2005

SS

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05352293 00000000 Folios: 699
Fecha (AMD): 2005-05-27 16:08:52
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 421 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 01-06-05

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón
Domicilio: Osaka, Japón ver folio 4

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Yu MOMOSE**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón.

2. **Nozomu SAKAI**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi
Osaka 532-8686,
Japón

3. **Tsuyoshi MAEKAWA**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

4. **Masatoshi HAZAMA**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

5. **Toru KAWAMURA**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

6. **Misayo SERA**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2003/013901 Fecha: 30 de Octubre de 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/039365 A1 Fecha: 13 de Mayo de 2004

6 Título (54)

AGENTE PARA PREVENIR O TRATAR NEUR PATÍA

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/381, 31/4155, 31/4174, 31/4178, 31/4184, 31/427, 31/402, 31/4439, 31/5377, C07D 417/10, 417/12, 403/10, 403/12, 417/04, 231/12, C07F 9/40

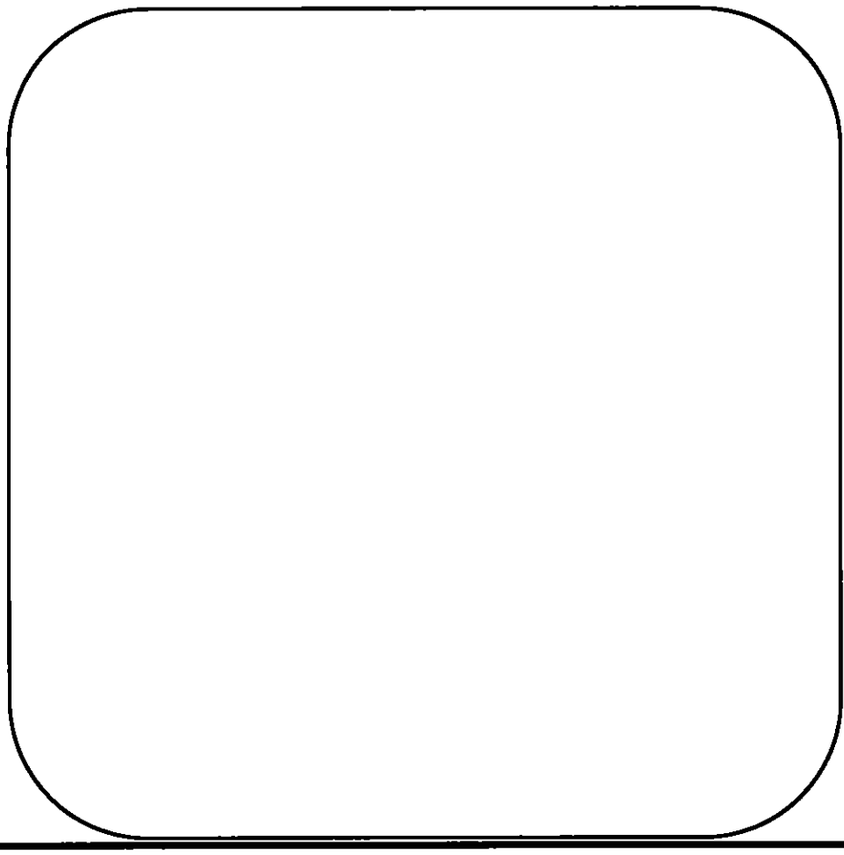
8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP	01 de Noviembre de 2002	2002-320153

9 **Comprobante de pago No.:** 05 – 35-935 **Fecha:** 16 de mayo de 2005

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 443.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA ANEXA CON LISTA DE DOCUMENTOS PCT APORTADOS

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



12 **Solicito la concesión de la patente,**

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

D DLM

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

FE

C

14656
0 8085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

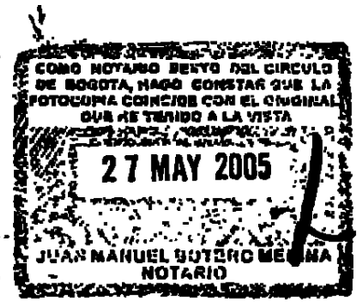
por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confierimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the [illegible] principal representative, or of the first or second alternates in their turn, or both of them, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on [illegible] mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

[illegible] DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA ES FIEL Y HA SIDO TENIDO A LA VISTA. [illegible] 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

5

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

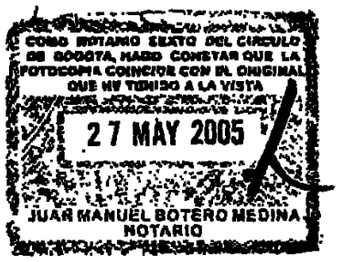
en/in Osaka, Japan

por/by

Firma / Signature

Hiroshi Akimoto Ph. D.
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka
6. DEC. 17. 2004
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

CONSULADO GENERAL DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA
CONSUL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩

は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月　14　日

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
2 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　藤田清臣　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣


QUINTO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

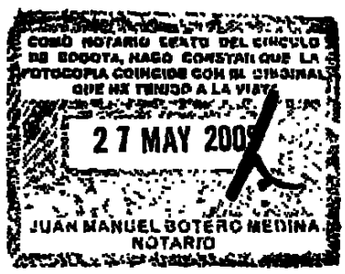
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau




COMO NOTARIO CESTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

総第 3603 号

証　　明

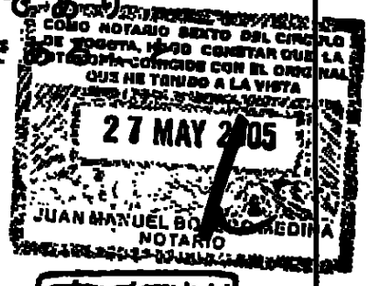
大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16年12 月14 日付

平成16年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日



大阪法務局長　梅津和春

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

10

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUERON A LA VISTA
27 MAY 2005
TERO MEDINA NOTARIO

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited
(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A №009149

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 289

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$25.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

COTEJO NOTARIO SIETE DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

085749

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

CONSULADO DE COLOMBIA EN OSAKA
27 MAY 2005

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

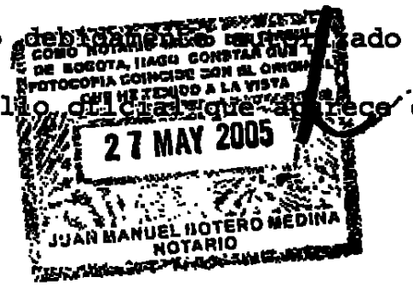
DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello del cual aparece en el mismo es auténtico.



Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

13

Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 04149

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla 10. Firma:

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HONMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029 JAPAN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6400
URL: http://www.osaka-cci.or.jp

27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313394

FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

14

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
NOTARIO MEDINA

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E.INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Diego Lozano
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAY 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

8/15

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. →
2. →
3. →
4. →
5. →
6. →

domiciliado(s) en

1. →
2. →
3. →
4. →
5. →
6. →

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: AGENTE PARA PREVENIR O TRATAR NEUROPATÍA.

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Takeda Pharmaceutical Company Limited

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japon

domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la Republica de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Yu MOMOSE
2. Nozomu SAKAI
3. Tsuyoshi MAEKAWA
4. Masatoshi HAZAMA
5. Toru KAWAMURA
6. Misayo SERA

1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan
2. same as 1 above
3. same as 1 above
4. same as 1 above
5. same as 1 above
6. same as 1 above

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

AGENT FOR PREVENTING OR TREATING NEUROPATHY

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

20th day of April 2005

en/in Osaka, Japan

Firma/Signature

Yu Momose
1. Yu MOMOSE

Nozomu Sakai
2. Nozomu SAKAI

T. Maekawa
3. Tsuyoshi MAEKAWA

Masatoshi Hazama
4. Masatoshi HAZAMA

Toru Kawamura
5. Toru KAWAMURA

Misayo Sera
6. Misayo SERA

© CAVELIER ABOGADOS

16

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１７年 第　１１０　号

嘱託人　百瀬　祐、　坂井　望、　前川　毅志、　波佐間　正聡、河村　透　及び　瀬良　美佐代　は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成１７年４月２０日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　見　満　正　治　役場において

大阪法務局所属

公証人　見満正治

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. APR. 21. 2005

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 01442

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

18

REGISTER NUMBER 110 / 2005

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Yu MOMOSE, Nozomu SAKAI, Tsuyoshi MAEKAWA, Masatoshi HAZAMA, Toru KAWAMURA and Misayo SERA.

Dated this 20th day of April, 2005

10-8, Edobori 1-chome,

Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal

Affairs Bureau

19

総第 1154 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　見満正治

平成 17年 4 月 20 日付

平成17年 登簿 第 110 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成17年4月21日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 05. 4. 21

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.05/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual

1. **Yu MOMOSE**
2. **Nozomu SAKAI**
3. **Tsuyoshi MAEKAWA**
4. **Masatoshi HAZAMA**
5. **Toru KAWAMURA**
6. **Misayo SERA**

De

1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón
2. Igual al anterior
3. Igual al anterior
4. Igual al anterior
5. Igual al anterior
6. Igual al anterior

inventores del invento "*Agente para prevenir o tratar la neuropatía*", **transfieren** dicho invento a **Takeda Pharmaceutical Company Limited**, una sociedad de Japón domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón.

Dado y firmado el 20 abril de 2005 en Osaka, Japón.

Firma:

(Firmado)	(Firmado)	(Firmado)
1. Yu MOMOSE	2. Nozomu SAKAI	3. Tsuyoshi MAEKAWA
(Firmado)	(Firmado)	(Firmado)
4. Masatoshi HAZAMA	5. Toru KAWAMURA	6. Misayo SERA

REGISTRO NÚMERO 110 / 2005

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas genuinas de Yu MOMOSE, Nozomu SAKAI, Tsuyoshi MAEKAWA, Masatoshi HAZAMA, Toru KAWAMURA y Misayo SERA.

Dado hoy 20 de abril de 2005

84

10-8 Edobori 1-chome
Nishi-ku, Osaka, Japón
(Firma ilegible)
Masaharu KEMMA
Notario Adscrito a la
Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido firmado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que allí aparece es genuino.

Fecha: 05.4.21

Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1.	País: Japón Este documento público	
2.	ha sido firmado por	Masaharu KEMMA
3.	Actuando en su capacidad de	Notario Público de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka
4.	Lleva el sello/timbre de	Masaharu KEMMA, Notario Público

CERTIFICADO

5.	En Osaka	6. 21 de abril de 2005
7.	Por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**	
8.	**No. 01442**	
9.	Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN.	10. Firma: (Firma ilegible) Por el Ministro de Relaciones Exteriores

---

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 14656-841-003-0
WPC 14656 - ID 13
MAY 18/05

María E. Martelo
TRADUCCION No: 08.05.05
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

María Elvira Hurtado

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 23 MAY 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY 23 P 1:30

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

112989

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

SO No.1154

CERTIFICADO

Notario adscrito al Dpto de Asuntos Extranjeros de Osaka,Masaharu Kemma. Abril 20,2005 Libro del Registro 2005 No.110

Certifico que la adjudicación de esta certificación se ha cumplida por el notario en ejercicio bajo su plena facultad, y su sello estampado tambien es Legitimo.

Abril 21, 2005

Jefe del Dpto de Asuntos Juridicos de Osaka

Kazuhiro Umezu- sello oficial(Jefe del Dpto de Asuntos Juridicos de Osaka)

La presente traducción oficial se he efectuado bajo amparo de APOSTILLE No.01442 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Abril 21 de 2005.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY 23 P 1:31

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

112991

Tsutomu Muramatsu

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 1470 Mayo 6 1987

Despacho notarial adscrito al Departamento de Asunto Juridicos de Osaka
Libro de Registro 2005, No. 110

Certifico la autencidad de las firmas estampadas en el documento adjunto de los Señores Yu Momose, Nozomu Sakai, Tsuyoshi Maekawa, Masatoshi Hazaña,Toru Kawamura y Sta Misayo Sera por lo que todos firmaron ante la presencia del suscrito.

Abril 20, 2005, En el despacho
Teijin Syokusan Biru, 1-10-8, Edobori,Nishi-Ku,Osaka
Notario adscrito al Dpto de Asuntos Juridicos de Osaka
Masaharu Kemma –firma y sello(Notario Masaharu Kemma)

La presente traducción oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE No.01442 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Abril 21 de 2005.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 MAY 23 P 1:31
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
112990
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRIPCION LAS FUNCIONES INDICADAS

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

24

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/039365 A1
   Descripción:
   Páginas 1-235 en el idioma original
   Páginas 1-474 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 1-30
   Figuras: Número (s) ____
2. ☒ **Solicitud PCT**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106.** Invitation to Correct Defects.
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220.** Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
7. ☒ **Forma PCT/IB/304.** Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.
8. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notification Of The Recoding Of A Change.
   Descripción De Modificación:
   Se registró el cambio en el nombre de la compañía solicitante de **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIAL, LTD. a TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
9. ☒ **Forma PCT/IB/308.** Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.
10. ☒ **Forma PCT/IB/332.** Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.
11. ☐ **Forma PCT/IPEA/401.** PCT Demand
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402.** Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408.** Written Opinion.
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/416.** Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/409.** Informe Del Examen Preliminar Internacional.
16. ☒ Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.
17. ☐ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

WO 2004/039365 PCT/JP2003/013901

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 May 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/039365 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/381, 31/4155, 31/4174, 31/4178, 31/4184, 31/427, 31/402, 31/4439, 31/5377, C07D 417/10, 417/12, 403/10, 403/12, 417/04, 231/12, C07F 9/40

(21) International Application Number:
PCT/JP2003/013901

(22) International Filing Date: 30 October 2003 (30.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2002-320153 1 November 2002 (01.11.2002) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: MOMOSE, Yu [JP/JP]; 8-7, Sumiregaoka 2-chome, Takarazuka-shi, Hyogo 665-0847 (JP). SAKAI, Nozomu [JP/JP]; 3-12, Matsumotodori 5-chome, Hyogo-ku, Kobe-shi, Hyogo 652-0045 (JP). MAEKAWA, Tsuyoshi [JP/JP]; 2-21, Ioi 1-chome, Ikaruga-cho, Ikoma-gun, Nara 636-0124 (JP). HAZAMA, Masatoshi [JP/JP]; 7-28-102, Satsukigaoka 2-chome, Ikeda-shi, Osaka 563-0029 (JP). KAWAMURA, Toru [JP/JP]; 7-3-510, Hinoikecho, Nishinomiya-shi, Hyogo 662-0084 (JP). SERA, Mitsuyo [JP/JP]; 6-20, Yamatecho 4-chome, Suita-shi, Osaka 564-0073 (JP).

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Fujimura Yamato Seimei Bldg., 2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0044 (JP).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AGENT FOR PREVENTING OR TREATING NEUROPATHY

(57) Abstract: The present invention provides an agent for preventing or treating neuropathy having superior action and low toxicity. This agent comprises a compound represented by the formula:wherein ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;X is a divalent acyclic hydrocarbon group;Z is -O-, -S-, $-NR_2-$, $-CONR_2-$ or $-NR_2CO-$ (R_2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group;R_1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group, provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-, or a salt thereof.

Description

AGENT FOR PREVENTING OR TREATING NEUROPATHY

Technical Field

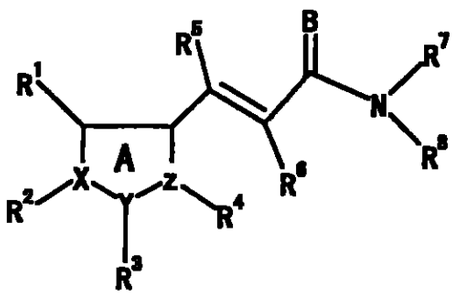
The present invention relates to an agent for preventing or treating neuropathy and an agent for promoting production or secretion of a neurotrophic factor.

Moreover, the present invention relates to a novel 5-membered aromatic heterocyclic compound having neurotrophic factor production or secretion promoting action, which is useful for the prophylaxis or treatment of neuropathy and the like.

Background Art

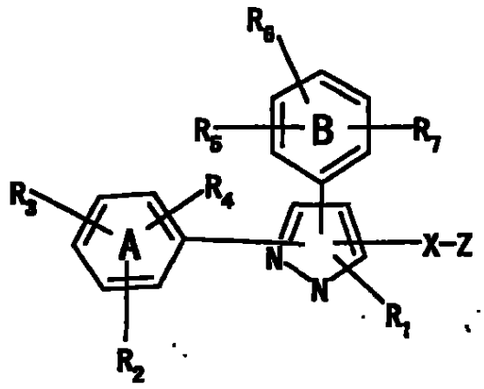
As the 5-membered aromatic heterocyclic compound, the following compounds have been reported.

(1) As an adenosine A1 receptor antagonist, a compound represented by the formula:



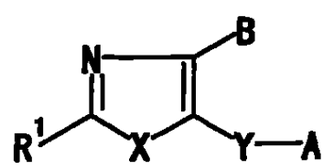
wherein A is an aromatic ring; X, Y and Z are each a carbon, a nitrogen, an oxygen or a sulfur; R^1 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl; R^2, R^3 and R^4 are the same or different and each is a hydrogen, a lower alkyl, a lower alkenyl, a lower alkynyl and the like; R^5 and R^6 are the same or different and each is a hydrogen or a lower alkyl; B is an oxygen or a sulfur; R^7 and R^8 are the same or different and each is a hydrogen, a lower alkyl, a lower alkoxy, an optionally substituted aryl, an optionally substituted arylalkyl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heteroarylalkyl, an optionally protected carboxyalkyl and the like has been reported (see EP-A-630894).

(2) As an antihyperlipidemic agent and anti-arteriosclerosis agent, a compound represented by the formula:



wherein R_1 is a C_{1-6} alkyl; R_2 and R_8 are each independently a hydrogen, a C_{1-4} alkyl, a C_{1-4} alkoxy (except t-butoxy), a trifluoromethyl, a fluoro, a chloro, a phenyl, a phenoxy or a benzyloxy; R_3 and R_6 are each independently a hydrogen, a C_{1-3} alkyl, a C_{1-3} alkoxy, a trifluoromethyl, a fluoro, a chlor , a phenoxy or a benzyloxy; R_4 and R_7 are each independently a hydrogen, a C_{1-3} alkyl, a C_{1-2} alkoxy, a fluoro or a chloro;
X is $-(CH_2)m-$ or $-(CH_2)qCH=CH(CH_2)q-$ (m is 0, 1, 2 or 3, each q is 0, or one is 0 and the other is 1); and
Z is $-CH(OH)-CH_2-C(OH)R_{10}-CH_2-COOH$ (R_{10} is a hydrogen or a C_{1-3} alkyl);
provided that each of ring A and B may have only one selected from trifluoromethyl, phenoxy and benzyloxy, and -X-Z is present at the 4- or 5-position of a pyrazole ring, and the ortho-position relative to R_1 has been reported (see WO86/00307).

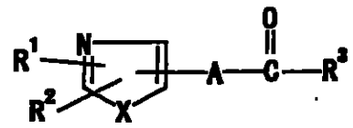
(3) As a neurotrophin production or secretion promoter, a compound represented by the formula:



wherein R^1 is a halogen atom, an optionally substituted heterocyclic group, an optionally substituted hydroxy group, an optionally substituted thiol group or an optionally substituted

amino group, A is an optionally substituted acyl group, an optionally substituted h terocyclic group, an optionally substituted hydroxy group or an optionally esterified or amidated carboxyl group, B is an optionally substituted aromatic group, X is an oxygen atom, a sulfur atom or an optionally substituted nitrogen atom, and Y is a divalent hydrocarbon group or a heterocyclic group has been reported (see WO01/14372).

(4) As a retinoid-related receptor function regulator, a compound represented by the formula



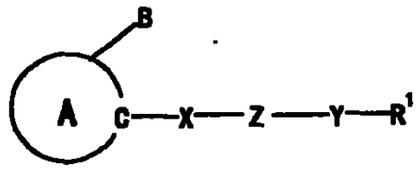
wherein R^1 is an optionally substituted aromatic hydrocarbon group or an optionally substituted aromatic heterocyclic group; R^2 is a hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group; X is O, S or a group represented by $-NR^4-$ wherein R^4 is a hydrogen or an optionally substituted alkyl group; A is an optionally substituted aromatic hydrocarbon group or an optionally substituted aromatic heterocyclic group; R^3 is a group represented by the formula: $-OR^5-$ wherein R^5 is a hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group or $-NR^6R^7$ wherein R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group, or R^6 and R^7 may form a ring together with the adjacent nitrogen atom has been reported (see WO00/01679).

Summary of the Invention

An object of the present invention is to provide an agent for preventing or treating neuropathy, and an agent for promoting production or secretion of a neurotrophic factor, which have superior actions and which are low toxic.

A further object of the present invention is to provide a 5-membered aromatic heterocyclic compound having superior prophylactic or therapeutic action on neuropathy, which is low toxic.

The present inventors have found that a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

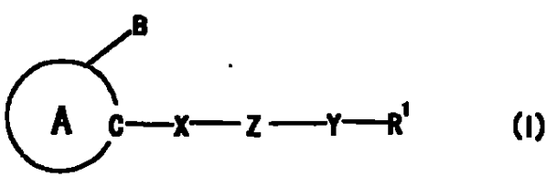
X, Z, Y and R^1 are as defined below,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

which is structurally characterized in that a group represented by the formula: -X-Z-Y-R^1 [X is a divalent acyclic hydrocarbon group; Z is -O-, -S-, -NR^2-, -$CONR^2$- or -NR^2CO- (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group); Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group] is bonded on a ring-constituting carbon atom of a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, shows superior neurotrophic factor production or secretion action based on the characteristic chemical structure, and based on this finding, completed the present invention.

That is, the present invention relates to

1) an agent for preventing or treating neuropathy, which comprises a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

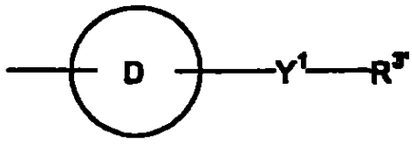
R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be $-O-$,

or a salt thereof;

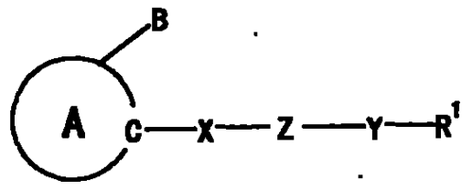
2) the agent of the aforementioned 1), wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole or tetrazole ring;

3) the agent of the aforementioned 1), wherein the optionally substituted cyclic group represented by R^1 is a group represented by the formula:



wherein D is a ring optionally further having substituent(s); Y^1 is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; $R^{3'}$ is a group of the formula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ or $-PO_3R^4R^5$ wherein R^4 and R^5 are the same or different and each is a hydrogen atom, a hydrocarbon group or a heterocyclic group, and R^4 and R^5 may form a heterocycle together with the adjacent oxo-substituted phosphorus atom and two oxygen atoms, or an optionally substituted heterocyclic group;

4) an agent for promoting production or secretion of a neurotrophic factor, which comprises a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

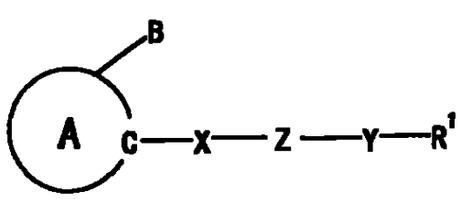
R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be $-O-$,

or a salt thereof;

5) the agent of the aforementioned 4), wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole or tetrazole ring;

6) an agent for ameliorating pain comprising a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

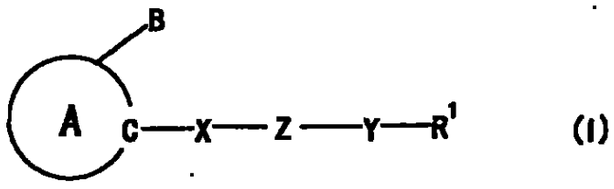
R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof;

7) the agent of the aforementioned 6), wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole or tetrazole ring;

8) a neuroprotective agent comprising a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

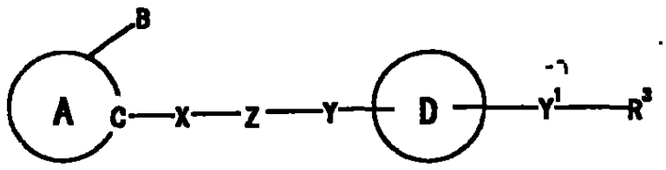
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof;

9) a compound represented by the formula



(II)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 r more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

Y and Y^1 are the same or different and each is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

D is a ring optionally further having substituent(s);

R^3 is an optionally substituted acyl group or an optionally substituted heterocyclic group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

and provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is pyrazole, X is methylene, Z is -S- and Y is a bond, then the ring represented by D should not be oxadiazole,

or a salt thereof;

10) the compound of the aforementioned 9), wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole or tetrazole ring;

11) the compound of the aforementioned 9), wherein the optionally substituted acyl group represented by R^3 is a group of the formula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ or $-PO_3R^4R^5$ wherein R^4 and R^5 are the same or different and each is a hydrogen atom, a hydrocarbon group or a heterocyclic group, and R^4 and R^5 may form a heterocycle together with the adjacent oxo-substituted phosphorus atom and two oxygen atoms;

12) the compound of the aforementioned 9), wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole ring;

13) the compound of the aforementioned 9), wherein B is an optionally substituted aromatic hydrocarbon group or an optionally substituted aromatic heterocyclic group;

14) the compound of the aforementioned 9), wherein X is a divalent C_{1-8} aliphatic hydrocarbon group;

15) the compound of the aforementioned 9), wherein Z is $-CONR^2-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

16) the compound of the aforementioned 9), wherein Y is a bond or a C_{1-4} alkylene;

17) the compound of the aforementioned 9), wherein Y^1 is a bond or a C_{1-4} alkylene;

18) the compound of the aforementioned 9), wherein the ring represented by D is a C_{6-14} aromatic hydrocarbon ring;

19) the compound of the aforementioned 9), which is diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate;

(2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide;

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide;

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide;

diethyl [4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate;

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(3-methyl-2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}acrylamide;

(2E)-N-[4-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide;

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenyl}acrylamide;

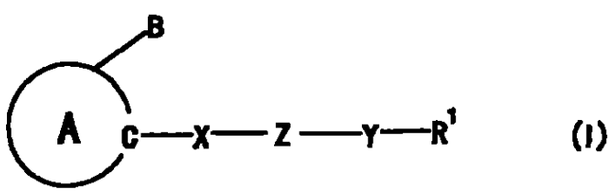
(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[hydroxy(2-pyridinyl)methyl]phenyl}acrylamide;

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]acrylamide; or

(2E)-N-{4-[(ethylsulfonyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide;

20) a pharmaceutical agent comprising the compound of the aforementioned 9) or a prodrug thereof;

21) a method for preventing or treating neuropathy in a mammal, which comprises administering a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

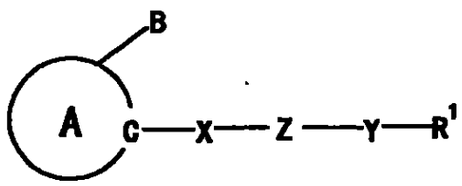
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, to said mammal;

22) a method for promoting production or secretion of a neurotrophic factor in a mammal, which comprises administering a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

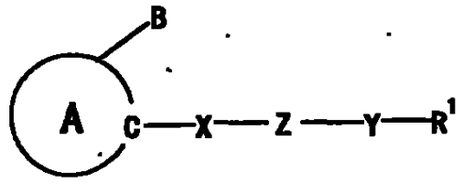
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, to said mammal;

23) a method for ameliorating pain in a mammal, which comprises administering a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

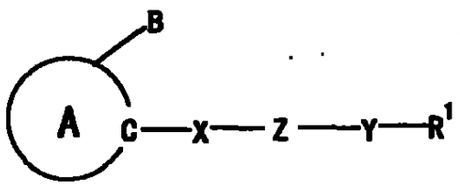
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, to said mammal;

24) a method for protecting a nerve in a mammal, which comprises administering a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, -NR^2-, -$CONR^2$- or -NR^2CO- (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

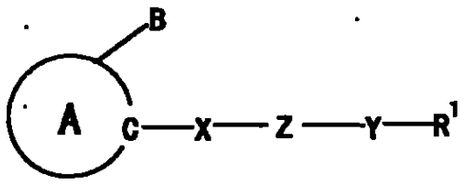
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, to said mammal;

25) use of a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, -NR^2-, -$CONR^2$- or -NR^2CO- (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

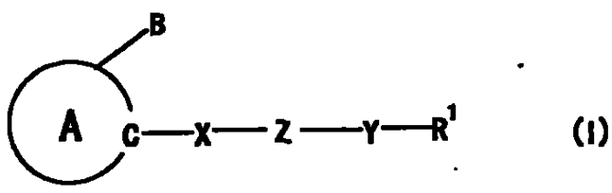
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, for the production of an agent for preventing or treating neuropathy;

26) use of a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

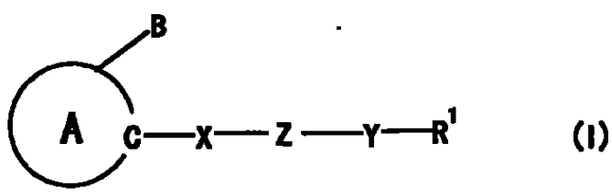
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, for the production of an agent for promoting production or secretion of a neurotrophic factor;

27) use of a compound represented by the formula:



(I)

wherein

33

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

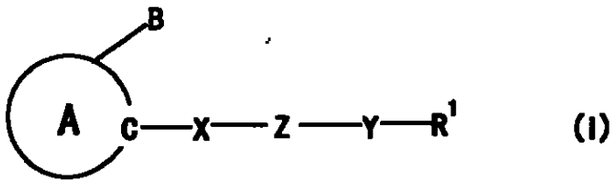
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, for the production of an agent for ameliorating pain;

28) use of a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

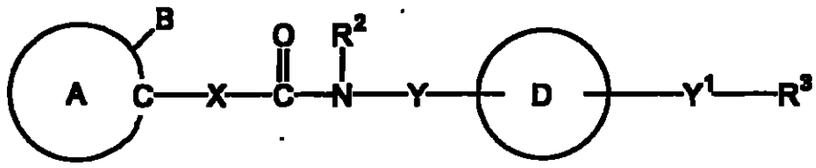
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, for the production of a neuroprotective agent;

29) a production method of a compound represented by the formula:



wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

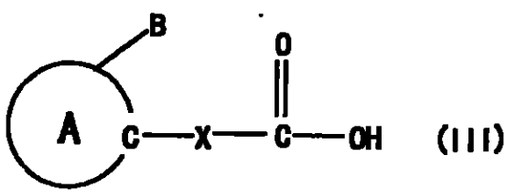
R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group;

Y and Y^1 are the same or different and each is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group;

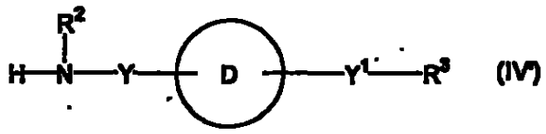
D is a ring optionally further having substituent(s); and

R^3 is an optionally substituted acyl group or an optionally substituted heterocyclic group,

or a salt thereof, which comprises reacting a compound represented by the formula:



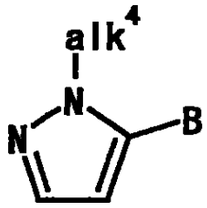
wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof, with a compound represented by the formula:



(IV')

wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof;

30) a production method of a compound represented by the formula:



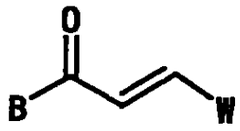
(XVI)

wherein

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group, and

alk^4 is a C_{1-6} alkyl group or a C_{7-13} aralkyl group,

or a salt thereof, which comprises reacting a compound represented by the formula:



(XV)

wherein W is -OH or $-N(alk^2)(alk^3)$ wherein alk^2 and alk^3 are the same or different and each is a C_{1-6} alkyl group, and B is as defined above, or a salt thereof, with a C_{1-6} alkylhydrazine or a C_{7-13} aralkylhydrazine in the presence of an acid; and the like.

Detailed Description of the Invention

The terms used in the present specification are defined in detail in the following.

In the "5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s)" denoted by ring A, as the "5-membered aromatic heterocycle

containing 2 or more nitrogen atoms", for example, a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms besides carbon atoms as ring-constituting atoms and optionally further containing 1 or 2 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom can be mentioned.

As concrete examples of the "5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms", for example, an imidazole ring, a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring, a tetrazole ring and the like can be mentioned. Of these a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring and a tetrazole ring are preferable, and a pyrazole ring is particularly preferable.

The "5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms" may further have 1 or 2 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example a halogen atom, an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted heterocyclic group, an optionally substituted hydroxy group, an optionally substituted thiol group, an optionally substituted amino group and the like can be mentioned.

As the aforementioned "halogen atom", for example, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom can be mentioned. Of these, fluorine atom and chlorine atom are preferable.

As the "hydrocarbon group" in the aforementioned "optionally substituted hydrocarbon group", for example, an aliphatic hydrocarbon group, an alicyclic hydrocarbon group, an aromatic hydrocarbon group, an aromatic aliphatic hydrocarbon group, an alicyclic aliphatic hydrocarbon group and the like can be mentioned.

As the aliphatic hydrocarbon groups, for example, straight-chain or branched aliphatic hydrocarbon groups containing 1 to 15 carbon atoms, specifically an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, and the like can be mentioned.

As preferable examples of the alkyl groups, C_{1-10} alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the alkenyl groups, C_{2-10} alkenyl groups such as ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 1-octenyl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the alkynyl groups, C_{2-10} alkynyl groups such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 1-heptynyl, 1-octynyl and the like can be mentioned.

As the alicyclic hydrocarbon groups, for example, saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon groups containing 3 to 12 carbon atoms, specifically a cycloalkyl group, a cycloalkenyl group, a cycloalkadienyl group and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkyl groups, C_{3-10} cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octyl, bicyclo[3.2.1]octyl, bicyclo[3.2.2]nonyl, bicyclo[3.3.1]nonyl, bicyclo[4.2.1]nonyl, bicyclo[4.3.1]decyl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkenyl groups, C_{3-10} cycloalkenyl groups such as 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-1-yl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkadienyl groups, C_{4-10} cycloalkadienyl groups such as 2,4-cyclopentadien-1-yl, 2,4-

cyclohexadien-1-yl, 2,5-cyclohexadien-1-yl and the like can be mentioned.

As the aromatic hydrocarbon group, for example, a C_{6-14} aryl group and the like can be mentioned. As preferable examples of the aryl group, phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl, biphenylyl, indenyl and the lik can be mentioned. Of these, phenyl, naphthyl and the like are preferable. The aryl group may be partially saturated and as the partially saturated aryl group, for example, dihydroindenyl and the like can be mentioned.

As the aromatic aliphatic hydrocarbon group, for example, a C_{7-13} aromatic aliphatic hydrocarbon group, and concretely, an aralkyl group; an arylalkenyl group and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the aralkyl group, a C_{7-13} aralkyl group, such as benzyl, phenethyl, phenylpropyl, naphthylmethyl, benzhydryl and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the arylalkenyl group, a C_{8-13} arylalkenyl group, such as styryl and the like, can be mentioned.

As the alicyclic aliphatic hydrocarbon group, for example, a C_{4-13} alicyclic aliphatic hydrocarbon group, and concretely, a cycloalkylalkyl group, a cycloalkylalkenyl group and the like can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkylalkyl group, a C_{4-13} cycloalkylalkyl group, such as cyclopropylmethyl, cyclopropylethyl, cyclopentylmethyl, cyclopentylethyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkylalkenyl group, a C_{5-13} cycloalkylalkenyl group, such as cyclopropylethenyl, cyclopentylethenyl, cyclohexylethenyl and the like, can be mentioned.

The above-mentioned "hydrocarbon group" may have 1 to 3 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a halogen atom, a nitro, an oxo, a C_{1-3} alkylenedioxy, an optionally substituted aromatic heterocyclic group, an optionally substituted non-aromatic heterocyclic group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted hydroxy group, an optionally substituted thiol group, an optionally substituted acyl group and the like can be mentioned.

As the halogen atoms, for example, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom and an iodine atom can be mentioned. Especially preferred are a fluorine atom and a chlorine atom.

As the C_{1-3} alkylenedioxy, for example, methylenedioxy, ethylenedioxy and the like can be mentioned.

As the "aromatic heterocyclic group" of the "optionally substituted aromatic heterocyclic group", for example, a 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group which contains, as a ring-constituting atom besides carbon atoms, 1 to 4 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom or a condensed aromatic heterocyclic group, can be mentioned. As the condensed aromatic heterocyclic group, for example, a group wherein these 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic groups are condensed with a 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen atoms, a benzene ring, a 5-membered ring containing 1 sulfur atom, and the like can be mentioned.

As preferable examples of the "aromatic heterocyclic group", furyl (e.g., 2-furyl, 3-furyl), thienyl (e.g., 2-thienyl, 3-thienyl), pyridyl (e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (e.g., 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl), pyridazinyl (e.g., 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrazinyl (e.g., 2-pyrazinyl), pyrrolyl (e.g., 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl), imidazolyl (e.g., 1-imidazolyl, 2-

imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), pyrazolyl (e.g., 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), oxazolyl (e.g., 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl, thiazolyl (e.g., 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), isothiazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazol-2-yl), triazolyl (e.g., 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl), tetrazolyl (e.g., tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl), quinolyl (e.g., 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl), quinazolyl (e.g., 2-quinazolyl, 4-quinazolyl), quinoxalyl (e.g., 2-quinoxalyl), benzofuryl (e.g., 2-benzofuryl, 3-benzofuryl), benzothienyl (e.g., 2-benzothienyl, 3-benzothienyl), benzoxazolyl (e.g., 2-benzoxazolyl), benzothiazolyl (e.g., 2-benzothiazolyl), benzimidazolyl (e.g., benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl), indolyl (e.g., indol-1-yl, indol-3-yl), 1H-indazolyl (e.g., 1H-indazol-3-yl), 1H-pyrrolo[2,3-b]pyrazinyl (e.g., 1H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl), 1H-pyrrolopyridinyl (e.g., 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl), 1H-imidazopyridinyl (e.g., 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl), 1H-imidazopyrazinyl (e.g., 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl), triazinyl, isoquinolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benztriazolyl and the like can be mentioned.

As the "non-aromatic heterocyclic group" of the "optionally substituted non-aromatic heterocyclic group", for example, a 5- to 7-membered monocyclic non-aromatic heterocyclic group which contains 1 to 4 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom as a ring-constituting atom besides carbon atoms or a condensed non-aromatic heterocyclic group can be mentioned. As the condensed non-aromatic heterocyclic group, for example, a group wherein these 5- to 7-membered monocyclic non-aromatic heterocyclic groups are condensed with a 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen

atoms, a benzene ring, a 5-membered ring containing 1 sulfur atom, and the like can be mentioned.

As preferable examples of the non-aromatic heterocyclic group, pyrrolidinyl (e.g., 1-pyrrolidinyl), piperidinyl (e.g., piperidino), morpholinyl (e.g., morpholino), thiomorpholinyl (e.g., thiomorpholino), piperazinyl (e.g., 1-piperazinyl), hexamethyleneiminyl (e.g., hexamethylenimin-1-yl), oxazolidinyl (e.g., oxazolidin-3-yl), thiazolidinyl (e.g., thiazolidin-3-yl), imidazolidinyl (e.g., imidazolidin-3-yl), imidazolinyl (e.g., imidazolin-1-yl, imidazolin-2-yl), oxazolinyl (e.g., oxazolin-2-yl), thiazolinyl (e.g., thiazolin-2-yl), oxazinyl (e.g., oxazin-2-yl), tetrahydrofuranyl, azepanyl, tetrahydropyridinyl (e.g., 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl), dihydrobenzofuranyl, dioxolanyl, dithiolanyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl and the like can be mentioned.

The above-mentioned aromatic heterocyclic group and non-aromatic heterocyclic group may have 1 to 3 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a nitro, a hydroxy, an amino, an oxo, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and ethyl, a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl) and the like can be mentioned.

As the "optionally substituted amino group", for example, an amino group optionally mono- or di-substituted by a C_{1-10} alkyl group, a C_{2-10} alkenyl group, a C_{3-10} cycloalkyl group, a C_{3-10} cycloalkenyl group, a C_{6-14} aryl group, a C_{7-13} aralkyl group, a C_{1-13} acyl group or a heteroaryl group, each optionally having substituents can be mentioned.

Here, as the C_{1-10} alkyl group, C_{2-10} alkenyl group, C_{3-10} cycloalkyl group, C_{3-10} cycloalkenyl group, C_{6-14} aryl group and C_{7-}

$_{13}$ aralkyl group, those exemplified as the "hydrocarbon group" of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

As the aforementioned C_{1-13} acyl group, those exemplified as the acyl group of the "optionally substituted acyl group" to be mentioned later can be mentioned. The acyl group is preferably a formyl, a C_{1-10} alkyl-carbonyl, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl, a C_{6-14} aryl-carbonyl, a C_{7-13} aralkyl-carbonyl, a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic-carbonyl, a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic-carbonyl and the like.

Here, as preferable examples of the C_{1-10} alkyl-carbonyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the C_{1-6} alkoxy-carbonyl, for example, tert-butoxycarbonyl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the C_{6-14} aryl-carbonyl, benzoyl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the C_{7-13} aralkyl-carbonyl, benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the 5- or 6-membered aromatic heterocyclic-carbonyl, furylcarbonyl, pyrrolylcarbonyl, thienylcarbonyl, pyridylcarbonyl and the like can be mentioned.

As preferable examples of the 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic-carbonyl, tetrahydrofurylcarbonyl and the like can be mentioned.

As the aforementioned heteroaryl group, for example, the aromatic heterocyclic groups exemplified as the substituents of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned. Of these, pyridyl, imidazolyl, triazolyl, pyrimidinyl and the like are preferable .

These C_{1-10} alkyl group, C_{2-10} alkenyl group, C_{3-10} cycloalkyl group, C_{3-10} cycloalkenyl group, C_{6-14} aryl group, C_{7-13} aralkyl

group, C_{1-13} acyl group and heteroaryl group may have 1 to 6, preferably 1 or 2 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a hydroxy, a nitro, an amino, a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl) and the like can be mentioned.

As the substituted amino group, for example, a mono- or di-C_{1-10} alkylamino (e.g., methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, ethylmethylamino, propylamino, dibutylamino), a mono- or di-C_{2-10} alkenylamino (e.g., diallylamino), a mono- or di-C_{3-10} cycloalkylamino (e.g., cyclohexylamino), a mono- or di-C_{1-10} alkyl-carboxamide (e.g., acetylamino, propionylamino), a mono- or di-C_{6-14} arylamino (e.g., phenylamino), a N-C_{1-10} alkyl-N-C_{6-14} arylamino (e.g., N-methyl-N-phenylamino), a N-C_{1-10} alkyl-N-C_{7-13} aralkylamino (e.g., N-methyl-N-benzylamino), a mono- or di-C_{1-6} alkoxy-carboxamide (e.g., tert-butoxycarboxamide), a mono- or di-C_{6-14} aryl-carboxamide (e.g., phenylcarboxamide), a mono- or di-C_{7-13} aralkyl-carboxamide (e.g., benzylcarboxamide, phenethylcarboxamide), a mono- or di-5- or 6-membered aromatic heterocyclic-carboxamide (e.g., furylcarboxamide, pyrrolylcarboxamide, thienylcarboxamide, pyridylcarboxamide), a mono- or di-5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic-carboxamide (e.g., tetrahydrofurylcarboxamide) and the like can be mentioned.

As the "optionally substituted hydroxy group", for example, a hydroxy group optionally substituted by a C_{1-10} alkyl group, a C_{2-10} alkenyl group, a C_{3-10} cycloalkyl group, a C_{3-10} cycloalkenyl group, a C_{6-14} aryl group, a C_{7-13} aralkyl group, a C_{1-}

$_{13}$ acyl group or a heteroaryl group, each of which is optionally substituted and the like, can be mentioned.

Here, as the C_{1-10} alkyl group, C_{2-10} alkenyl group, C_{3-10} cycloalkyl group, C_{3-10} cycloalkenyl group, C_{6-14} aryl group and C_{7-13} aralkyl group, those exemplified as the "hydrocarbon group" of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

As the C_{1-13} acyl group, those exemplified as the substituent of the aforementioned "optionally substituted amino group" can be mentioned.

As the heteroaryl group, for example, aromatic heterocyclic groups exemplified as the substituents of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned. Of these, pyridyl, imidazolyl, triazolyl, pyrimidinyl and the like are preferable.

These C_{1-10} alkyl group, C_{2-10} alkenyl group, C_{3-10} cycloalkyl group, C_{3-10} cycloalkenyl group, C_{6-14} aryl group, C_{7-13} aralkyl group, C_{1-13} acyl group and heteroaryl group may have 1 or 2 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a hydroxy, a nitro, an amino, a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl) and the like can be mentioned.

As the substituted hydroxy group, for example, an alkoxy group, an alkenyloxy group, a cycloalkyloxy group, a cycloalkenyloxy group, an aryloxy group, an aralkyloxy group, an acyloxy group, a heteroaryloxy group, each of which is optionally substituted and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the alkoxy group, C_{1-10} alkoxy group, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, nonyloxy and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the alkenyloxy group, C_{2-10} alkenyloxy group, such as allyloxy, crotyloxy, 2-pentenyloxy, 3-hexenyloxy and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkyloxy group, C_{3-10} cycloalkyloxy group, such as cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkenyloxy group, C_{3-10} cycloalkenyloxy group, such as 2-cyclopentenyloxy, 2-cyclohexenyloxy and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the aryloxy group, C_{6-14} aryloxy group, such as phenoxy, naphthyloxy and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the aralkyloxy group, C_{7-13} aralkyloxy group, such as benzyloxy, phenethyloxy, naphthylmethyloxy and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the acyloxy group, C_{2-13} acyloxy group, such as C_{1-6} alkyl-carbonyloxy group (e.g., acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy) and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the heteroaryloxy group, 5- to 7-membered monocyclic heteroaryloxy group, such as 2-pyridyloxy, 3-pyridyloxy, 2-imidazolyloxy, 2-pyrimidinyloxy, 1,2,4-triazol-5-yloxy and the like, can be mentioned.

The above-mentioned alkoxy group, alkenyloxy group, cycloalkyloxy group, cycloalkenyloxy group, aryloxy group, aralkyloxy group, acyloxy group and heteroaryloxy group may have 1 to 3, preferably 1 or 2 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom),

a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a hydroxy, a nitro, an amino, a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl) and the like can be mentioned.

As the optionally substituted thiol group, for example, a thiol group optionally substituted by a C_{1-10} alkyl group, a C_{2-10} alkenyl group, a C_{3-10} cycloalkyl group, a C_{3-10} cycloalkenyl group, a C_{6-14} aryl group, a C_{7-13} aralkyl group, a C_{1-13} acyl group or a heteroaryl group, each of which is optionally substituted, and the like can be mentioned.

Here, as the C_{1-10} alkyl group, C_{2-10} alkenyl group, C_{3-10} cycloalkyl group, C_{3-10} cycloalkenyl group, C_{6-14} aryl group, C_{7-13} aralkyl group, C_{1-13} acyl group and heteroaryl group, those respectively exemplified in the aforementioned "optionally substituted hydroxy group" can be mentioned. These groups may have 1 or 2 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a hydroxy, a nitro, an amino, a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl), an oxo and the like can be mentioned.

As the substituted thiol group, for example, an alkylthio group, an alkenylthio group, a cycloalkylthio group, a cycloalkenylthio group, an arylthio group, an aralkylthio group, an acylthio group, a heteroarylthio group, each of which is optionally substituted and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the alkylthio group, a C_{1-10} alkylthio group, such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, hexylthio, heptylthio, nonylthio and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the alkenylthio group, a C_{2-10} alkenylthio group, such as allylthio, crotylthio, 2-pentenylthio, 3-hexenylthio and the like can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkylthio group, a C_{3-10} cycloalkylthio group, such as cyclobutylthio, cyclopentylthio, cyclohexylthio and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the cycloalkenylthio group, a C_{3-10} cycloalkenylthio group, such as 2-cyclopentenylthio, 2-cyclohexenylthio and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the arylthio group, a C_{6-14} arylthio group, such as phenylthio, naphthylthio and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the aralkylthio group, a C_{7-13} aralkylthio group, such as benzylthio, phenethylthio, naphthylmethylthio and the like, can be mentioned.

As preferable examples of the acylthio group, a C_{2-13} acylthio group, such as a C_{1-6} alkyl-carbonylthio group (e.g., acetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio) and the like can be mentioned.

As preferable examples of the heteroarylthio group, a 5- to 7-membered monocyclic heteroarylthio group, such as 2-pyridylthio, 3-pyridylthio, 2-imidazolylthio, 2-pyrimidinylthio, 1,2,4-triazol-5-ylthio and the like, can be mentioned.

The above-mentioned alkylthio group, alkenylthio group, cycloalkylthio group, cycloalkenylthio group, arylthio group, aralkylthio group, acylthio group and heteroarylthio group may have 1 or 2 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl

optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a hydroxy, a nitro, an amino, a C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl), an oxo and the like can be mentioned.

As the acyl group of the "optionally substituted acyl group", for example, a group represented by the formula: $-COR^4$, $-CO-OR^4$, $-SO_2R^4$, $-SOR^4$, $-PO_3R^4R^5$ [i.e., $-P(=O)(OR^4)(OR^5)$], $-CO-NR^{4a}R^{5a}$, $-CS-NR^{4a}R^{5a}$ and $-SO_2-NR^{4a}R^{5a}$ wherein R^4 and R^5 are the same or different and each is a hydrogen atom, a hydrocarbon group or a heterocyclic group, or R^4 and R^5 may form a heterocycle together with the adjacent oxo-substituted phosphorus atom and 2 oxygen atoms; R^{4a} and R^{5a} are the same or different and each is a hydrogen atom, a hydrocarbon group or a heterocyclic group, or R^{4a} and R^{5a} may form a nitrogen-containing heterocycle together with the adjacent nitrogen atom, and the like can be mentioned.

As the "hydrocarbon group" for R^4, R^5, R^{4a} or R^{5a}, those exemplified as the "hydrocarbon group" of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

The hydrocarbon group is preferably a C_{1-10} alkyl group (preferably methyl, ethyl, propyl, butyl, tert-butyl, pentyl, 1-ethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl); a C_{2-10} alkynyl group (preferably 2-propynyl); a C_{3-10} cycloalkyl group which may be condensed with a benzene ring (preferably cyclopropyl, cyclohexyl); a C_{6-14} aryl group which may be condensed with a C_{3-10} cycloalkane (preferably cyclopentane) (preferably phenyl, dihydroindenyl, biphenylyl); a C_{7-13} aralkyl group (preferably benzyl, phenethyl, phenylpropyl, naphthylmethyl, benzhydryl) and the like.

As the "heterocyclic group" for R^4, R^5, R^{4a} or R^{5a}, the aromatic heterocyclic group and the non-aromatic heterocyclic

group exemplified as the substituents of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

The heterocyclic group is preferably thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and the like.

As the heterocycle formed by R^4 and R^5 together with the adjacent oxo-substituted phosphorus atom and 2 oxygen atoms, for example, a 4- to 7-membered heterocycle containing an oxo-substituted phosphorus atom and 2 oxygen atoms besides carbon atoms as a ring-constituting atom, which may further contain 1 or 2 heteroatoms selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, and the like can be mentioned. As preferable examples of such heterocycle, 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinane; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphorane, 2-oxide-4,7-dihydro-1,3,2-dioxaphosphepine and the like can be mentioned.

As the "nitrogen-containing heterocycle" formed by R^{4a} and R^{5a} together with the adjacent nitrogen atom, for example, a 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle containing at least one nitrogen atom besides carbon atoms as a ring-constituting atom, which may further contain 1 or 2 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom, and the like can be mentioned. As preferable examples of such nitrogen-containing heterocycle, pyrrolidine, imidazolidine, pyrazolidine, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine and the like can be mentioned.

The acyl group may have 1 to 3 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and ethyl, a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom,

iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a nitro, a hydroxy, an amino optionally mono- or di-substituted by a C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl) and the like can be mentioned.

As preferable examples of the acyl group, a formyl, a carboxyl, a carbamoyl, a thiocarbamoyl, a C_{1-10} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl), a C_{2-10} alkenyl-carbonyl (e.g., crotonoyl), a C_{3-10} cycloalkyl-carbonyl (e.g., cyclobutanecarbonyl, cyclopentanecarbonyl, cyclohexanecarbonyl, cycloheptanecarbonyl), a C_{3-10} cycloalkenyl-carbonyl (e.g., 2-cyclohexenecarbonyl), a C_{6-14} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl), a C_{7-13} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl), an aromatic heterocyclic carbonyl (e.g., nicotinoyl, isonicotinoyl), a non-aromatic heterocyclic carbonyl (e.g., pyrrolidinylcarbonyl, piperidinocarbonyl), a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl), a C_{6-14} aryloxy-carbonyl (e.g., phenyloxycarbonyl, naphthyloxycarbonyl), a C_{7-13} aralkyloxy-carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl), a mono- or di- (C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from a halogen atom and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl)-carbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, trifluoroethylcarbamoyl), a mono- or di- (a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogens)-thiocarbamoyl (e.g., methylthiocarbamoyl, ethylthiocarbamoyl), a C_{6-14} aryl-carbamoyl (e.g., phenylcarbamoyl), a C_{3-10} cycloalkyl-carbamoyl (e.g., cyclopropylcarbamoyl), a C_{7-13} aralkyl-carbamoyl (e.g., benzylcarbamoyl), a C_{1-6} alkoxy-carbamoyl (e.g., methoxycarbamoyl), a C_{1-10} alkylsulfinyl group (e.g., methylsulfinyl, ethylsulfinyl), a C_{1-10} alkylsulfonyl group (e.g.,

42

methylsulfonyl, ethylsulfonyl), a C_{6-14} arylsulfonyl (e.g., phenylsulfonyl), a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl), a mono- or di- (a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogens)-sulfamoyl (e.g., methylsulfamoyl, ethylsulfamoyl) and the like can be mentioned.

The "hydrocarbon group" of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A is preferably a C_{1-10} alkyl group, a C_{6-14} aryl group, a C_{3-10} cycloalkyl group, a C_{7-13} aralkyl group, a C_{8-13} arylalkenyl group, a C_{4-13} cycloalkylalkyl group and the like. The hydrocarbon group is more preferably a C_{1-10} alkyl group, a C_{6-14} aryl group and the like.

The substituent of the "optionally substituted hydrocarbon group" is preferably a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a nitro, a hydroxy, an amino, a C_{1-3} alkylenedioxy (e.g., methylenedioxy, ethylenedioxy) and the like. The number of the substituent is, for example, 1 to 3.

As the "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" exemplified as the substituents for ring A, those exemplified as the aforementioned "heterocyclic group" for the aforementioned R^4 can be mentioned.

The heterocyclic group is preferably an azolyl group optionally condensed with a benzene ring, such as pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, and the like.

The above-mentioned heterocyclic group may have 1 to 3 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, an optionally substituted aliphatic hydrocarbon

group, an optionally substituted alicyclic hydrocarbon group, an optionally substituted aromatic hydrocarbon group, an optionally substituted aromatic heterocyclic group, an optionally substituted non-aromatic heterocyclic group, a halogen atom, a nitro, an optionally substituted amino group, an optionally substituted hydroxy group, an optionally substituted thiol group, an optionally substituted acyl group, a C_{1-3} alkylenedioxy, an oxo and the like can be mentioned.

Here, as the "aliphatic hydrocarbon group", "alicyclic hydrocarbon group" and "aromatic hydrocarbon group" of the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group", "optionally substituted alicyclic hydrocarbon group" and "optionally substituted aromatic hydrocarbon group", those exemplified as the "hydrocarbon group" of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

As the substituents of the "aliphatic hydrocarbon group", "alicyclic hydrocarbon group" and "aromatic hydrocarbon group", those exemplified as the "substituent" of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned. The position of substitution and the number of substitution are not particularly limited. The number of the substitution is preferably 1 to 3.

As the "optionally substituted aromatic heterocyclic group" and "optionally substituted non-aromatic heterocyclic group", those exemplified as the substituents of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

Furthermore, as the "halogen atom", "optionally substituted amino group", "optionally substituted hydroxy group", "optionally substituted thiol group", "optionally substituted acyl group" and "C_{1-3} alkylenedioxy", those exemplified as the substituents of the "optionally substituted

43

hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

As the "optionally substituted hydroxy group", "optionally substituted thiol group" and "optionally substituted amino group" exemplified as the substituents for ring A, those exemplified as the substituents of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

The substituent for ring A is preferably an optionally substituted hydrocarbon group, more preferably a C_{1-10} alkyl group, a C_{6-14} aryl group, a C_{7-13} aralkyl group and the like. The substituent for ring A is particularly preferably a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl etc.).

The ring A is preferably an imidazole ring, a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring or a tetrazole ring (preferably a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring or a tetrazole ring, more preferably a pyrazole ring), each of which may have 1 or 2 substituents (preferably a C_{1-6} alkyl group such as methyl and the like) selected from a C_{1-10} alkyl group, a C_{6-14} aryl group and a C_{7-13} aralkyl group.

As the "optionally substituted hydrocarbon group" and "optionally substituted heterocyclic group" for B, those exemplified as the substituents for ring A are respectively used. Here, the hydrocarbon group of the "optionally substituted hydrocarbon group" is preferably an alicyclic hydrocarbon group or an aromatic hydrocarbon group. In addition, the heterocyclic group of the "optionally substituted heterocyclic group" is preferably an aromatic heterocyclic group.

B is preferably an optionally substituted aromatic hydrocarbon group or an optionally substituted aromatic heterocyclic group.

B is further preferably an optionally substituted C_{6-14} aryl group, an optionally substituted 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group and the like. As preferable concrete examples of B, a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl, naphthyl) and a 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl), each optionally having 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and ethyl, a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a nitro, a formyl and a C_{1-3} alkylenedioxy (e.g., methylenedioxy), can be mentioned.

Of these, a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) and a 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl), each optionally having 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) and a halogen atom (preferably fluorine atom, chlorine atom, bromine atom), are preferable.

B is particularly preferably a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) optionally having a halogen atom (preferably fluorine atom).

The "divalent acyclic hydrocarbon group" for X may be straight-chain or branched and saturated or unsaturated, as long as it is an acyclic divalent hydrocarbon group.

As the "divalent acyclic hydrocarbon group", for example, a "divalent aliphatic hydrocarbon group" can be mentioned.

Particularly, a divalent C_{1-8} aliphatic hydrocarbon group exemplified by the following is preferable.

(1) a C_{1-8} alkylene (e.g., $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ and the like);

(2) a C_{2-8} alkenylene (e.g., $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ and the like) and the like.

The C_{2-8} alkenylene encompasses both its E form and Z form.

The "divalent acyclic hydrocarbon group" is preferably a C_{1-4} alkylene or a C_{2-4} alkenylene, more preferably $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$ and the like. X is particularly preferably $-CH=CH-$ and the like.

Z is $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group).

In the optionally substituted alkyl group for R^2, as the alkyl group, for example, a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl) can be mentioned. The alkyl group may have 1 to 3 substituents. As such substituent, for example, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, a hydroxy, a nitro, an amino and the like can be mentioned.

R^2 is preferably a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group, more preferably a hydrogen atom.

Z is preferably $-CONR^2-$ (R^2 is as defined above), more preferably $-CONH-$ (in the present invention, the carbon atom (C) of $-CONR^2-$ is linked with X and the nitrogen atom (N) therein is linked with Y).

As the divalent acyclic hydrocarbon group for Y, those exemplified as the aforementioned X can be mentioned.

Y is preferably a bond, a C_{1-4} alkylene, more preferably a bond, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ and the like. Y is particularly preferably a bond.

As the "cyclic group" of the "optionally substituted cyclic group" for R^1 is, for example, an alicyclic hydrocarbon group, an aromatic hydrocarbon group, an aromatic heterocyclic group, a non-aromatic heterocyclic group and the like can be mentioned.

Here, as the "alicyclic hydrocarbon group" and "aromatic hydrocarbon group", those exemplified as the "hydrocarbon group" of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

As the "aromatic heterocyclic group" and "non-aromatic heterocyclic group", those exemplified as the substituents of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

The cyclic group is preferably an optionally partially saturated C_{6-14} aryl group (preferably phenyl, dihydroindenyl), a C_{3-10} cycloalkyl group (preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl), a C_{3-10} cycloalkenyl group (preferably cyclohexenyl), a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring (preferably furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl and benzothiadiazolyl), a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring (preferably pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiazolinyl, oxazolinyl, thiazolidinyl, oxazolidinyl, dioxolanyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzofuranyl, oxodihydrobenzoxazolyl) and the like. The cyclic group is more preferably a C_{6-14} aryl group, and phenyl is particularly preferable.

The "cyclic group" for R^1 may have 1 to 4 substituents at the substitutable positions. As such substituent, for example,

(1) a nitro;

(2) an oxo;

(3) a hydroxy;

(4) a cyano;

(5) a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(6) a C_{1-6} alkylenedioxy (e.g., methylenedioxy, ethylenedioxy);

(7) a carboxyl;

(8) a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, neopentyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom); a hydroxy; a cyano; a C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy); an amino optionally mono- or di- substituted by a C_{1-6} alkyl and a C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, isovaleryl), such as amino, methylamino, dimethylamino, acetylamino, butyrylamino, isobutyrylamino and isovalerylamino; a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, carboxyl, carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl); an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriazolyl, quinolyl, indazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl); a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl; dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl, dioxidethiomorpholinyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g.,

methoxycarbonyl); a non-aromatic fused heterocyclic group (e.g., oxodihydrobenzoxazolyl, tetrahydrobenzothiazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl); a carboxyl group; a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl); a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl); a carbamoyl optionally substituted by an amino; a mono- or di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a hydroxy and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl, such as methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, trifluoroethylcarbamoyl, methoxycarbonylethylcarbamoyl, 2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl and 2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-propylcarbamoyl; a mono- or di-C_{6-14} aryl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from an optionally halogenated C_{1-6} alkyl and a C_{1-6} alkoxy, such as phenylcarbamoyl, methoxyphenylcarbamoyl and trifluoromethylphenylcarbamoyl; a mono- or di-C_{7-13} aralkyl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from an amino optionally mono- or di-substituted by a C_{1-6} alkyl, an optionally halogenated C_{1-6} alkyl, a hydroxy and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl, such as benzylcarbamoyl, phenethylcarbamoyl, dimethylaminobenzylcarbamoyl, methoxycarbonylphenethylcarbamoyl and trifluoromethylbenzylcarbamoyl; a sulfamoyl; an optionally halogenated mono- or di-C_{1-6} alkylsulfamoyl (e.g., methylsulfamoyl, ethylsulfamoyl); a C_{1-6} alkylthio (e.g., methylthio, ethylthio and tert-butylthio); a C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl, ethylsulfinyl and tert-butylsulfinyl); a C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl and tert-butylsulfonyl); a C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl); a mono- or

di-C_{6-14} aryl-carboxamide (e.g., phenylcarboxamide); a C_{6-14} arylthio (e.g., phenylthio); a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic thio (e.g., triazolylthio and tetrazolylthio) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a C_{6-14} arylsulfinyl (e.g., phenylsulfinyl); a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic sulfinyl (e.g., triazolylsulfinyl and tetrazolylsulfinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a C_{6-14} arylsulfonyl (e.g., phenylsulfonyl); a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic sulfonyl (e.g., triazolylsulfonyl and tetrazolylsulfonyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl;

(9) a C_{3-10} cycloalkyl group (e.g., cyclohexyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(10) a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(11) a C_{7-13} aralkyl (e.g., benzyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) and a hydroxy;

(12) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiadiazolyl and imidazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl and a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom);

(13) a C_{1-6} alkoxy group, (e.g., methoxy, ethoxy), optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl and pyrimidinyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-

carbonyl (e.g., methoxycarbonyl); an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriazolyl, quinolyl and indazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl); a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl, dioxidethiomorpholinyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl); a non-aromatic fused heterocyclic group (e.g., oxodihydrobenzoxazolyl and tetrahydrobenzothiazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl);

(14) a C_{1-6} alkylthio (e.g., methylthio) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl and a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(15) a C_{6-14} aryloxy (e.g., phenoxy) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(16) an amino optionally mono- or di-substituted by a C_{1-6} alkyl, such as amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, ethylmethylamino, propylamino and dibutylamino;

(17) a phosphono-C_{1-6} alkylamino optionally mono- or di-substituted by a C_{1-10} alkyl, such as phosphonomethylamino and diethylphosphonomethylamino;

(18) a mono- or di-C_{1-6} alkyl-carboxamide optionally substituted by 1 to 6, preferably 1 to 3, substituents selected from a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl), such as acetylamino, hexanoylamino, trifluoroacetylamino, N-acetyl-N-methylamino, pentafluoropropionylamino and ethoxycarbonylpropionylamino;

(19) a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl);

(20) a C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(21) a C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl) optionally substituted by a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl;

(22) a C_{1-6} alkyl-sulfonyl (e.g., methylsulfonyl and ethylsulfonyl) optionally substituted by a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl;

(23) a C_{3-10} cycloalkyl-carbonyl (e.g., cyclohexylcarbonyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(24) a C_{6-14} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(25) a C_{7-13} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl and phenethylcarbonyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(26) a C_{6-14} aryl-C_{2-6} alkenyl-carbonyl (e.g., styrylcarbonyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(27) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(28) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic-carbonyl (e.g., furoyl, pyrrolylcarbonyl and pyridylcarbonyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl;

(29) a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic-carbonyl (e.g., tetrahydrofuroyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl;

(30) a carbamoyl optionally mono- or di-substituted by a C_{1-6} alkyl, such as carbamoyl and dimethylcarbamoyl;

(31) a sulfamoyl optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl and a C_{1-6} alkyl, such as sulfamoyl and dimethylsulfamoyl;

(32) a C_{7-13} aralkyloxy-carbonylthio (e.g., benzyloxycarbonylthio and phenethyloxycarbonylthio) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom);

(33) a C_{1-6} alkoxy-carboxamide (e.g., tert-butoxycarboxamide);

(34) a C_{6-14} aryl-sulfonyl (e.g., phenylsulfonyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom); and the like can be mentioned.

The substituent for the above-mentioned "cyclic group" is preferably

(1) a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, neopentyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a hydroxy; a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl,

48

imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl and pyrimidinyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl; an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriazolyl, quinolyl and indazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl; a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl and dioxidethiomorpholinyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl; a non-aromatic fused heterocyclic group (e.g., oxodihydrobenzoxazolyl and tetrahydrobenzothiazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl; a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl); a C_{1-6} alkylthio; a C_{1-6} alkylsulfinyl; and a C_{1-6} alkylsulfonyl;

(2) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiadiazolyl and imidazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a C_{1-6} alkyl and a C_{6-14} aryl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms; or

(3) a C_{1-6} alkyl-sulfonyl (e.g., methylsulfonyl and ethylsulfonyl) optionally substituted by a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl and pyrimidinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl.

The substituent for the "cyclic group" is more preferably a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl and pyrimidinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriazolyl, quinolyl and indazolyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl and dioxidethiomorpholinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl); a C_{1-6} alkylsulfinyl; and a C_{1-6} alkylsulfonyl.

As the "optionally substituted amino group" and "optionally substituted acyl group" for R^1, those exemplified as the substituents of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A are used.

As preferable examples of the "optionally substituted amino group" for R^1,

1) an amino optionally mono- or di-substituted by substituents selected from a C_{1-6} alkyl optionally substituted by a hydroxy, a C_{6-14} aryl, and a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., pyridyl) optionally substituted by a nitro, such as amino, methylamino, dimethylamino, diisopropylamino, phenylamino and N-phenyl-N-methylamino;

2) a mono- or di-C_{1-6} alkyl-carboxamide optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and a C_{1-6} alkyl, such as acetylamino,

hexanoylamino, trifluoroacetylamino, N-acetyl-N-methylamino and pentafluoropropionylamino;

3) a C_{1-6} alkoxy-carboxamide optionally substituted by a C_{1-6} alkyl, such as tert-butoxycarboxamide and N-tert-butoxycarbonyl-N-methylamino;

4) a C_{6-14} aryl-carboxamide (e.g., phenylcarboxamide) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl;

5) a C_{7-13} aralkyl-carboxamide (e.g., benzylcarboxamide and phenethylcarboxamide) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl;

6) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic-carboxamide (e.g., furylcarboxamide, pyrrolylcarboxamide, thienylcarboxamide, pyridylcarboxamide) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl;

7) a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic-carboxamide (e.g., tetrahydrofurylcarboxamide) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; and the like can be mentioned.

As preferable examples of the "optionally substituted acyl group" for R^1,

(1) a carboxyl;

(2) a C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl);

(3) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl);

(4) a C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl);

(5) a carbamoyl optionally mono- or di-substituted by a C_{1-6} alkyl, such as carbamoyl and dimethylcarbamoyl;

(6) a sulfamoyl optionally mono- or di-substituted by a C_{1-6} alkyl, such as sulfamoyl and dimethylsulfamoyl;

(7) a mono- or di-C_{6-14} aryl-carbamoyl (e.g., phenylcarbamoyl);

(8) a mono- or di-C_{7-13} aralkyl-carbamoyl (e.g., benzylcarbamoyl);

(9) a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl; and the like can be mentioned.

R^1 is preferably an optionally substituted cyclic group, and more preferably, a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl)

optionally substituted by a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl and pyrimidinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriazolyl, quinolyl and indazolyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl and dioxidethiomorpholinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl); a C_{1-6} alkylsulfinyl; and a C_{1-6} alkylsulfonyl.

When, in the formula (I), the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-.

As preferable examples of the compound represented by the formula (I), the following compounds can be mentioned.

A compound wherein ring A is an imidazole ring, a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring or a tetrazole ring (preferably a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring and a tetrazole ring, more preferably a pyrazole ring), each of which may have 1 or 2 substituents selected from a C_{1-10} alkyl group, a C_{6-14} aryl group and a C_{7-13} aralkyl group;

B is a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) or a 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl), each optionally having 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl optionally substituted by

1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) and a halogen atom (preferably fluorine atom, chlorine atom, bromine atom);

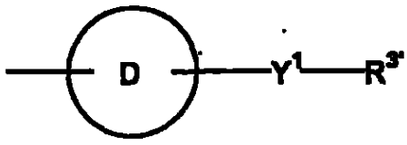
X is a C_{1-4} alkylene or a C_{2-4} alkenylene;

Z is $-CONR^2-$ (wherein R^2 is as defined above, preferably a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group, and the carbon atom (C) of $-CONR^2-$ is linked with X and the nitrogen atom (N) therein is linked with Y);

Y is a bond or a C_{1-4} alkylene; and

R^1 is a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl and pyrimidinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriazolyl, quinolyl and indazolyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl and dioxidethiomorpholinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a (mono- or di-C_{1-10} alkyl) phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl); a C_{1-6} alkylsulfinyl; and a C_{1-6} alkylsulfonyl.

As the optionally substituted cyclic group for R^1, a group represented by the formula:



wherein, as defined in the following, D is a ring optionally further having substituent(s); Y^1 is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; $R^{3'}$ is a group of the formula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ or $-PO_3R^4R^5$ wherein R^4 and R^5 are the same or different and each is a hydrogen atom, a hydrocarbon group or a heterocyclic group, and R^4 and R^5 may form a heterocycle together with the adjacent oxo-substituted phosphorus atom and two oxygen atoms, or an optionally substituted heterocyclic group, is preferable.

The "hydrocarbon group" for R^4 or R^5 is as defined above.

The "heterocyclic group" for R^4 or R^5 is as defined above.

The heterocycle formed by R^4 and R^5 together with the adjacent oxo-substituted phosphorus atom and two oxygen atoms is as defined above.

As the divalent acyclic hydrocarbon group for Y^1, those exemplified as the aforementioned X can be mentioned.

Y^1 is preferably a bond or a C_{1-4} alkylene, more preferably a bond, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ and the like.

As the ring of the "ring optionally further having substituent(s)" for D, for example, the ring corresponding to the "cyclic group" for the aforementioned R^1 can be mentioned.

The ring for D is preferably an optionally partially saturated C_{6-14} aromatic hydrocarbon ring (preferably benzene, dihydroindene), a C_{3-10} cycloalkane (preferably cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane), a C_{3-10} cycloalkene (preferably cyclohexene), a 5- or 6-membered aromatic heterocycle optionally condensed with a benzene ring (preferably furan, thiophene, oxazole, thiazole, isoxazole, imidazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, indole, quinoline, isoquinoline and benzothiadiazole), a 5- or 6-membered non-aromatic heterocycle optionally condensed with a benzene ring (preferably pyrrolidine, tetrahydrofuran,

thiazoline, oxazoline, thiazolidine, oxazolidine, dioxolane, piperidine, piperazine, morph line, thiomorpholine, dihydrobenzofuran and oxodihydrobenzoxazole), and the like. The above-mentioned ring is more preferably a C_{6-14} aromatic hydrocarbon, and benzene is particularly preferable.

The above-mentioned ring may have 1 to 3 substituents at substitutable positions. As such substituent, for example, a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy, and the like can be mentioned.

As the "optionally substituted acyl group" for R^3, for example, those exemplified as the substituents of the "optionally substituted hydrocarbon group" exemplified as the substituents for ring A can be mentioned. As the "optionally substituted heterocyclic group" for R^3 or $R^{3'}$, for example, those exemplified as the substituents for ring A can be mentioned.

As preferable examples of the "optionally substituted acyl group" for R^3, a carboxyl group; a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl); a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl); a carbamoyl optionally substituted by an amino; a mono- or di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a hydroxy and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl, such as methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, trifluoroethylcarbamoyl, methoxycarbonylethylcarbamoyl, 2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl and 2-hydroxy-1-

methoxycarbonyl-propylcarbamoyl; a mono- or di-C_{6-14} aryl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from an optionally halogenated C_{1-6} alkyl and a C_{1-6} alkoxy, such as phenylcarbamoyl, methoxyphenylcarbamoyl and trifluoromethylphenylcarbamoyl; a mono- or di-C_{7-13} aralkyl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from an amino optionally mono- or di-substituted by a C_{1-6} alkyl, an optionally halogenated C_{1-6} alkyl, a hydroxy and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl, such as benzylcarbamoyl, phenethylcarbamoyl, dimethylaminobenzylcarbamoyl, methoxycarbonylphenethylcarbamoyl and trifluoromethylbenzylcarbamoyl; a sulfamoyl; an optionally halogenated mono- or di-C_{1-6} alkylsulfamoyl (e.g., methylsulfamoyl, ethylsulfamoyl); a C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl, ethylsulfinyl, tert-butylsulfinyl); a C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, tert-butylsulfonyl); a C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl); a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic sulfinyl (e.g., triazolylsulfinyl and tetrazolylsulfinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a C_{6-14} arylsulfonyl (e.g., phenylsulfonyl); a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic sulfonyl (e.g., triazolylsulfonyl and tetrazolylsulfonyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; and the like can be mentioned. As the "optionally substituted acyl group" for R^3, a group of the formula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ or $-PO_3R^4R^5$ (wherein each symbol is as defined above) are preferable.

The "optionally substituted acyl group" for R^3 is particularly preferably a C_{1-6} alkylsulfonyl; and a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl).

Preferable examples of the "optionally substituted heterocyclic group" for R^3 or $R^{3'}$ include a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl); an aromatic fused

heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriazolyl, quinolyl, indazolyl); a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl, dioxidethiomorpholinyl); and a non-aromatic fused heterocyclic group (e.g., oxodihydrobenzoxazolyl, tetrahydrobenzothiazolyl), each of which is optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl).

Of these, a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl), an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriazolyl, quinolyl, indazolyl), and a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl, dioxidethiomorpholinyl), each of which is optionally substituted by a C_{1-6} alkyl, are preferable.

When, in the formula (II), the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-; when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is pyrazole, X is methylene, Z is -S- and Y is a bond, then the ring represented by D should not be oxadiazole.

As preferable examples of the compound represented by the formula (II), the following compound can be mentioned.

[Compound A]

A compound wherein ring A is an imidazole ring, a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring or a tetrazole ring (preferably a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring and a tetrazole ring, more preferably a pyrazole ring), each of which may have 1 or 2 substituents selected from a C_{1-10} alkyl group, a C_{6-14} aryl group and a C_{7-13} aralkyl group;

B is an optionally substituted aromatic hydrocarbon group or an optionally substituted aromatic heterocyclic group, more preferably a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) or a 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl), each optionally having 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), and a halogen atom (preferably fluorine atom, chlorine atom, bromine atom);

X is a divalent C_{1-8} aliphatic hydrocarbon group, more preferably a C_{1-4} alkylene or a C_{2-4} alkenylene;

Z is $-CONR^2-$ (wherein R^2 is as defined above and preferably a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group, and the carbon atom (C) of $-CONR^2-$ is linked with X and the nitrogen atom (N) therein is linked with Y);

Y and Y^1 are the same or different and each is a bond or a C_{1-4} alkylene;

D is a C_{6-14} aromatic hydrocarbon group optionally further having substituent(s), more preferably a C_{6-14} aromatic hydrocarbon (preferably, benzene) optionally having 1 to 3 substituents selected from a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methyl and trifluoromethyl, and a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted

by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom) such as methoxy and ethoxy;
R^3 is a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl); or a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl) or a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl), each of which is optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkyl.

[Compound B]

A compound wherein ring A is an imidazole ring, a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring or a tetrazole ring (preferably a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring or a tetrazole ring, more preferably a pyrazole ring), each of which may have 1 or 2 substituents selected from a C_{1-10} alkyl group, a C_{6-14} aryl group and a C_{7-13} aralkyl group (preferably a C_{1-6} alkyl group such as methyl and the like);
B is a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) or a 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl), each optionally having 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms, a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms and a halogen atom; more preferably a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) optionally having a halogen atom (preferably a fluorine atom);
X is a C_{1-4} alkylene or a C_{2-4} alkenylene; more preferably $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$; particularly preferably $-CH=CH-$;
Z is $-CONR^2-$ (wherein R^2 is as defined above, and the carbon atom (C) of $-CONR^2-$ is linked with X and the nitrogen atom (N) therein is linked with Y); more preferably $-CONH-$;

Y is a bond or a C_{1-4} alkylene; more preferably a bond, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$; particularly preferably a bond;

Y^1 is a bond or a C_{1-4} alkylene; more preferably a bond, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$;

D is a C_{6-14} aromatic hydrocarbon (preferably benzene) optionally having 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms and a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms; and

R^3 is a carboxyl group; a C_{1-6} alkoxy-carbonyl; a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g.; dimethylphosphono; diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl); a carbamoyl optionally substituted by an amino; a mono- or di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a hydroxy and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl; a mono- or di-C_{6-14} aryl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from an optionally halogenated C_{1-6} alkyl and a C_{1-6} alkoxy; a mono- or di-C_{7-13} aralkyl-carbamoyl optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from an amino optionally mono- or di-substituted by a C_{1-6} alkyl, an optionally halogenated C_{1-6} alkyl, a hydroxy and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl; a sulfamoyl; an optionally halogenated mono- or di-C_{1-6} alkylsulfamoyl; a C_{1-6} alkylsulfinyl; a C_{1-6} alkylsulfonyl (.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl); a C_{1-6} alkyl-carbonyl; a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic sulfinyl (e.g., triazolylsulfinyl, tetrazolylsulfinyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; a C_{6-14} arylsulfonyl (e.g., phenylsulfonyl); a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic sulfonyl (e.g., triazolylsulfonyl, tetrazolylsulfonyl) optionally substituted by a C_{1-6} alkyl; more preferably a C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl); a (mono- or di-C_{1-10} alkyl)phosphono group optionally forming a ring (e.g., dimethylphosphono;

diethylphosphono; diisopropylphosphono; dibutylphosphono; 2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinanyl).

[Compound C]

A compound wherein ring A is an imidazole ring, a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring or a tetrazole ring (preferably a pyrazole ring, an oxadiazole ring, a thiadiazole ring, a triazole ring and a tetrazole ring, more preferably a pyrazole ring), each of which may have 1 or 2 substituents selected from a C_{1-10} alkyl group, a C_{6-14} aryl group and a C_{7-13} aralkyl group (preferably a C_{1-6} alkyl group such as methyl and the like);

B is a C_{6-14} aryl group (preferably a phenyl) or a 5- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl), each optionally having 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms, a C_{1-6} alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms and a halogen atom; more preferably a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) optionally having a halogen atom (preferably a fluorine atom);

X is a C_{1-4} alkylene or a C_{2-4} alkenylene; more preferably $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$; particularly preferably $-CH=CH-$;

Z is $-CONR^2-$ (wherein R^2 is as defined above, and the carbon atom (C) of $-CONR^2-$ is linked with X and the nitrogen atom (N) therein is linked with Y); more preferably $-CONH-$;

Y is a bond or a C_{1-4} alkylene; more preferably a bond, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$; particularly preferably a bond;

Y^1 is a bond or a C_{1-4} alkylene; more preferably a bond, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$;

D is a C_{6-14} aromatic hydrocarbon (preferably benzene) optionally having 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms and a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms; and

R^3 is a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl); an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriaz lyl, quinolyl, indazolyl); a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiazolyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl, dioxidethiomorpholinyl); a non-aromatic fused heterocyclic group (e.g., oxodihydrobenzoxazolyl, tetrahydrobenzothiazolyl), each of which is optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl, a hydroxy-C_{1-6} alkyl, a carboxyl, a carbamoyl and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl;

more preferably a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group (e.g., thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl), an aromatic fused heterocyclic group (e.g., benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzotriaz lyl, quinolyl, indazolyl) or a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxothiazolidinyl, dioxooxazolidinyl, oxodihydrooxadiaz lyl, dioxoimidazolidinyl, dioxopiperazinyl, dioxidethiomorpholinyl), each of which is optionally substituted by a C_{1-6} alkyl.

[Compound D]

diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate (Example No. 2);

(2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide (Example No. 60);

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide (Example No. 159);

55

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide (Example No. 161);

diethyl [4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate (Example No. 149);

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(3-methyl-2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}acrylamide (Example No. 110);

(2E)-N-[4-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide (Example No. 185);

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenyl}acrylamide (Example No. 222);

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[hydroxy(2-pyridinyl)methyl]phenyl}acrylamide (Example No. 49);

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]acrylamide (Example No. 192); and

(2E)-N-{4-[(ethylsulfonyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide (Example No. 223).

The salts of a compound represented by the formula (I) or (II), a compound used in synthesizing the compound represented by the formula (I) or (II) and a compound used in the present invention are preferably pharmacologically acceptable ones and may be, for example, a salt with an inorganic base, a salt with an organic base, a salt with an inorganic acid, a salt with an organic acid and a salt with a basic or acidic amino acid.

Preferable examples of the salt with an inorganic base include alkali metal salts such as sodium salt, potassium salt and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt, magnesium salt and the like; and aluminum salt, ammonium salt and the like.

Preferable examples of the salt with an organic base include salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N-dibenzylethylenediamine, and the like.

Preferable examples of the salt with an inorganic acid include salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, and phosphoric acid and the like.

Preferable examples of the salt with an organic acid include salts with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, and the like.

Preferable examples of the salt with a basic amino acid include salts with arginine, lysine and ornithine and the like.

Preferable examples of the salt with an acidic amino acid include salts with aspartic acid, glutamic acid, and the like.

Among these salts, a sodium salt, a potassium salt, hydrochloride and the like are most preferred.

A prodrug of the compound represented by the formula (I) or (II) or a salt thereof (hereinafter sometimes abbreviated as the compound of the present invention) means a compound capable of being converted to the compound of the present invention *in vivo* by the action of an enzyme or gastric juice and the like under physiological conditions, namely a compound capable of being converted to the compound of the present invention upon enzymatic oxidation, reduction or hydrolysis and the like, or a compound capable of being converted to the compound of the present invention upon hydrolysis and the like by gastric juice and the like. As the prodrug of the compound of the present invention, compounds derived by acylation, alkylation or phosphorylation of the amino group of the compound of the present invention (e.g. compounds derived by eicosanoylation, alanylation, pentylaminocarbonylation, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylation, tetrahydrofuranylation, pyrrolidylmethylation, pivaloyloxymethylation or tert-butylation of the amino group of the compound of the present invention, and the like); compounds derived by acylation, alkylation, phosphorylation or boration of the hydroxy group of the compound

of the present invention (e.g. compounds derived by acetylation, palmitoylation, propanoylation, pivaloylation, succinylation, fumarylation, alanylation or dimethylaminomethylcarbonylation of the hydroxy group of the compound of the present invention, and the like); and compounds derived by esterification or amidation of the carboxyl group of the compound of the present invention (e.g. compounds derived by ethyl esterification, phenyl esterification, carboxymethyl esterification, dimethylaminomethyl esterification, pivaloyloxymethyl esterification, ethoxycarbonyloxyethyl esterification, phthalidyl esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl esterification, cyclohexyloxycarbonylethyl esterification, or methylamidation of the carboxyl group of the compound of the present invention, and the like), and the like can be mentioned. These compounds can be produced from the compound of the present invention by methods known per se.

The prodrug of the compound of the present invention may be one capable of being converted to the compound of the present invention under physiological conditions, as described in "Iyakuhin no Kaihatsu (Development of Drugs)", vol. 7, Molecular Designing, published by Hirokawa Shoten, 1990, pages 163-198.

The compound of the present invention may be labeled with an isotope (e.g., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, and the like) and the like.

Furthermore, the compound of the present invention may be an anhydride or a hydrate.

The compound of the present invention and a prodrug thereof are low toxic and can be used for mammals (e.g. human, mouse, rat, rabbit, dog, cat, cattle, horse, swine, monkey and the like), as an agent for preventing or treating neuropathy, an agent for promoting production or secretion of a neurotrophic factor and the like, either as such or by admixing with a pharmacologically acceptable carrier or the like to give a pharmaceutical composition.

As the above-mentioned pharmacologically acceptable

carrier, various organic or inorganic carrier substances which are conventionally used as pharmaceutical preparation materials can be mentioned. They are incorporated as excipients, lubricants, binders, disintegrants or the like in solid preparations; as solvents, solubilizers, suspending agents, isotonizing agents, buffers, soothing agents or the like in liquid preparations. Where necessary, additives such as preservatives, antioxidants, coloring agents, sweeteners and the like may be used.

As preferable examples of the excipients, lactose, sucrose, D-mannitol, D-sorbitol, starch, pre-gelatinized starch, dextrin, crystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose sodium, powdered acacia, pullulan, light silicic anhydride, synthetic aluminum silicate, magnesium aluminometasilicate and the like can be mentioned.

As preferable examples of the lubricants, magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like can be mentioned.

As preferable examples of the binders, pre-gelatinized starch, sucrose, gelatin, powdered acacia, methylcellulose, carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose sodium, crystalline cellulose, saccharose, D-mannitol, trehalose, dextrin, pullulan, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like can be mentioned.

As preferable examples of the disintegrants, lactose, sucrose, starch, carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose calcium, croscarmellose sodium, carboxymethylstarch sodium, light silicic anhydride, low-substituted hydroxypropylcellulose and the like can be mentioned.

As preferable examples of the solvents water for injection, physiological saline, Ringer's solution, alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol, sesame oil, corn oil, olive oil, cotton seed oil and the like can be mentioned.

As preferable examples of the solubilizers, polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate, sodium salicylate, sodium acetate and the like can be mentioned.

As preferable examples of the suspending agents, surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, laurylaminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glycerol monostearate and the like; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and the like; polysorbates, polyoxyethylene-hardened castor oil, and the like can be mentioned.

As preferable examples of the isotonizing agents, sodium chloride, glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, glucose and the like can be mentioned.

As preferable examples of the buffers, buffer solutions of phosphate, acetate, carbonate, citrate and the like can be mentioned.

As preferable examples of the soothing agents, benzyl alcohol and the like can be mentioned.

As preferable examples of the preservatives, para-hydroxybenzoates, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like can be mentioned.

As preferable examples of the antioxidants, sulfites, ascorbates and the like can be mentioned.

As preferable examples of the coloring agents, water-soluble edible tar dyes (e.g. food colors such as Food Color Red No. 2 and No. 3, Food Color Yellow No. 4 and No. 5, Food Color Blue No. 1 and No. 2), water-insoluble lake colors (e.g. the aluminum salt of the above water-soluble edible tar dyes and the

like), natural colors (e.g. β-carotene, chlorophyll, red iron oxide and the like), and the like can be mentioned.

As preferable examples of the sweeteners, saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, stevia and the like can be mentioned.

As the dosage form of the aforementioned pharmaceutical composition, oral preparations such as tablets (including sublingual tablet and intraorally disintegrating tablet), capsules (including soft capsules and microcapsules), granules, powders, troches, syrups, emulsions, suspensions and the like; or parenteral preparations such as injections (e.g. subcutaneous injection, intravenous injection, intramuscular injection, intraperitoneal injection, drip infusions and the like), external preparations (e.g. transdermal preparations, ointments and the like), suppositories (e.g. rectal suppositories, vaginal suppositories and the like), pellets, transnasal agents, transpulmonary agents (inhalant), eye drops etc., and the like can be mentioned, and these preparations can be safely administered orally or parenterally.

These preparations may be controlled-release preparations (e.g., sustained-release microcapsules and the like) such as rapid release preparations, sustained-release preparations and the like.

The pharmaceutical composition can be produced by the methods well established in fields of the pharmaceutical manufacturing techniques, for example, by the methods described in the Japanese Pharmacopoeia and the like. In the following, some concrete methods for producing such preparations are described in detail. The content of the compound of the invention in a pharmaceutical composition varies depending on the dosage form, dose of the compound of the invention and the like, but it is, for example, about 0.1 - 100 wt%.

For example, an oral preparation can be produced by adding an excipient (e.g., lactose, sucrose, starch, D-mannitol and the

like), a disintegrant (e.g., carboxymethylcellulose calcium and the like), a binder (e.g., pre-gelatinized starch, powdered acacia, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like), a lubricant (e.g., talc, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000 and the like) and the like to the active ingredient and compression-molding the mixture, and then, if desirable, by coating the molded product by a method known *per se* with a coating base for the purpose of masking of taste, or imparting enteric property or durability.

As the coating base, for example, a sugar coating base, a water-soluble film coating base, an enteric film coating base, a sustained-release film coating base and the like can be mentioned.

As the sugar coating base, sucrose is used and, further, one or more kinds of ingredients selected from talc, precipitated calcium carbonate, gelatin, powdered acacia, pullulan, carnauba wax and the like may be used in combination.

As the water-soluble film coating base, for example, cellulose polymers such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose and the like; synthetic polymers such as polyvinylacetal diethylaminoacetate, aminoalkyl methacrylate copolymer E [Eudragit E (trademark), Rohm Pharma], polyvinylpyrrolidone and the like; polysaccharides such as pullulan and the like, and the like can be mentioned.

As the enteric film coating base, for example, cellulose polymers such as hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, carboxymethylethylcellulose, cellulose acetate phthalate and the like; acrylic acid polymers such as methacrylic acid copolymer L [Eudragit L (trademark), Rohm Pharma], methacrylic acid copolymer LD [Eudragit L-30D55 (trademark), Rohm Pharma], methacrylic acid copolymer S [Eudragit S (trademark), Rohm Pharma] and the like; natural products such as shellac and the

like, and the like can be mentioned.

As the sustained-release film coating base, for example, cellulose polymers such as ethylcellulose and the like; acrylic acid polymers such as aminoalkyl methacrylate copolymer RS [Eudragit RS (trademark), Rhom Pharma], an ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer suspension [Eudragit NE (trademark), Rohm Pharma] and the like; and the like can be mentioned.

Two or more of the above coating bases may be used in admixture in appropriate proportions. On the occasion of coating, a shading agent such as titanium oxide, ferric oxide and the like may be used.

Injections are produced by dissolving, suspending or emulsifying the active ingredient in an aqueous solvent (e.g. distilled water, physiological saline, Ringer's solution) or an oleaginous solvent (e.g. vegetable oils such as olive oil, sesame oil, cotton seed oil, corn oil and the like; propylene glycol and the like), together with dispersants (e.g. polysorbate 80, polyoxyethylene-hardened castor oil 60, polyethylene glycol, carboxymethylcellulose, sodium alginate and the like), preservatives (e.g. methylparaben, propylparaben, benzyl alcohol, chlorobutanol, phenol and the like), isotonizing agents (e.g. sodium chloride, glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, glucose and the like) and the like. If desirable, additives such as solubilizers (e.g. sodium salicylate, sodium acetate and the like), stabilizers (e.g. human serum albumin and the like), soothing agents (e.g. benzyl alcohol and the like) and the like, may be used.

The compound of the present invention has superior neurotrophic factor production or secretion promoting action.

As the neurotrophic factor, for example, neurotrophin, TGF-β superfamily, neurokine family, growth factor and the like can be mentioned.

Th neurotrophin is a general name of the nerve growth factor (NGF) gene family, and refers to a protein that plays an

important role in differentiation and functional homeostasis of the cells of the central and peripheral nervous systems, formation of synapse, regeneration and repair of damage and the like. As concrete examples of the neurotrophin, NGF, BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (neurotrophin-3), NT-4/5 (neurotrophin-4/5), NT-6 (neurotrophin-6) and the like can be mentioned. The neurotrophin preferably includes NGF, BDNF, NT-3 and the like.

The TGF-β superfamily means a protein group known to have a structure characterized by the position of cysteine in a mature molecule, and exhibit a great diversity of actions on various cells and tissues. As concrete examples thereof, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, BMP (osteogenic factor, bone morphogenetic protein)-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8A, BMP-8B, BMP-14 (GDF-5), GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), neurturin, artemin, persephin, GDF-1, GDF-8, GDF (growth/differentiation factor)-15, inhibin α, inhibin β, DAF (dauer formation) 7 and the like can be mentioned. The TGF-β superfamily is preferably GDNF, GDF-15 and the like.

As the neurokine family, for example, ciliary neurotrophic factor (CNTF), interleukin 6 (IL-6) and the like can be mentioned.

As the growth factor, for example, insulin growth factor-1 (IGF-1), basic fibroblast growth factor and the like can be mentioned.

The neurotrophic factor is preferably neurotrophin, TGF-β superfamily and the like, more preferably NGF, BDNF, NT-3, GDNF, GDF-15 and the like.

The compound of the present invention has a nerve function improving action.

Moreover, the compound of the present invention has a motor nerve or sensory nerve conduction velocity improving action, pain (e.g., neuropathic pain) ameliorating action and neuroprotective action.

Here, the "neuroprotective action" means a neurite outgrowth action, a neurite network formation action, a suppressive action of neurite retraction, a suppressive action of nerve terminal degeneration, and the like.

The compound of the present invention is useful as an agent for preventing or treating, for example, neuropathies (e.g., peripheral neuropathies such as diabetic neuropathy, cancer treatment-induced neuropathy and the like, Guillain-barre syndrome); neurodegenerative diseases (e.g., Alzheimer's senile dementia, Parkinson's syndrome, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Down's syndrome); diabetic cardiac myopathy; peripheral nerve injury; spinal injury; spinal canal stenosis; multiple sclerosis; cerebral ischemic disease; epilepsy; depression; trembling; restless legs syndrome; inflammatory bowel disease (e.g., inflammatory colitis); neuropathic pains (e.g., painful neuropathy, postherpetic neuralgia, back pain, trigeminal neuralgia, carpal tunnel syndrome, phantom limb pain, spinal injury, multiple sclerosis); chronic pain (e.g., cancer pain); behavioral abnormalities accompanied by dementia (e.g., wandering, aggressive behavior); anxiety disorder; numbness caused by wound; autonomic abnormalities (e.g., diabetic autonomic disorder, asymptomatic hypoglycemia, gastroparesis, neuropathic diarrhea and constipation, erectile dysfunction, orthostatic hypotension, arrhythmia, heart failure, painless cardiac infarction, dyshidrosis, neuropathic bladder, sudden deafness, chronic arterial occlusion, facial flush); bladder dysfunction (e.g., bladder reflex disorder); hearing impairment; diabetic foot lesion; bone disease (e.g., osteoporosis); joint disease (e.g., Charcot's joint, osteoarthritis, rheumatism); Hirschsprung's disease and the like.

In addition, the compound of the present invention is also useful as an agent for preventing or treating diseases such as diabetes (e.g., type-1 diabetes, type-2 diabetes, gestational diabetes etc.), impaired glucose tolerance (IGT), hyperlipidemia (e.g., hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hypo-HDL-emia, postprandial hyperlipidemia), hyperinsulinemia, obesity, hyperphagia, hypertension, cardiovascular disease (e.g., atherosclerosis) and the like; or a syndrome (e.g., syndrome X, visceral obesity syndrome) comprising combination of some of these diseases.

Moreover, the compound of the present invention is used for secondary prophylaxis or suppression of progression (e.g., suppression of progression of impaired glucose tolerance into diabetes) of the above-mentioned various diseases (e.g., cardiac infarction).

Furthermore, the compound of the present invention is useful as an ameliorating agent of peripheral neuropathy or brain metabolic disorder; a promoter of curing skin injury caused by metabolic or endocrine system disease such as diabetes, and by wound; pancreatic regeneration agent (pancreatic function recovering agent); renal regeneration agent (renal function recovering agent); ameliorating or suppressing agent of pain (e.g., neuropathic pain); prophylactic agent of amputation of lower limb; a prophylactic agent of sudden death and the like.

While the dose of the compound of the present invention varies depending on the administration subject, administration route, target disease, condition and the like, it is, for example, in the case of oral administration to an adult patient with peripheral neuropathy (e.g., diabetic neuropathy), generally about 0.01 - 100 mg/kg body weight, preferably 0.05 - 30 mg/kg body weight, more preferably 0.1 - 2 mg/kg body weight, per dose, which amount is desirably administered once to 3 times a day.

The compound of the present invention can be used in combination with a pharmaceutical agent (hereinafter to be abbreviated as a combination drug) such as a therapeutic agent of diabetes, a therapeutic agent of diabetic complications, an antiepileptic agent, an antidepressant, an opioid agonist, an antihyperlipemic agent, an antihypertensive agent, an antiarrhythmic agent, an antiobesity agent, a diuretic, a chemotherapeutic agent, an immunotherapeutic agent, an antithrombotic agent, a therapeutic agent of osteoporosis, an antidementia agent, an agent for ameliorating erectile dysfunction, a therapeutic agent of incontinentia or pollakiuria, a therapeutic agent for dysuria, a non-steroidal anti-inflammatory drug, a local anesthetic, vitamines and the like. These combination drugs may be a low molecular weight compound, or may be a high molecular weight protein, polypeptide, antibody, vaccine and the like.

As the therapeutic agent of diabetes, insulin preparations (e.g. animal insulin preparations obtained by extraction from the bovine or swine pancreas; human insulin preparations synthesized by a genetic engineering technique using *Escherichia coli* or a yeast; insulin-zinc; protamine-insulin-zinc, a fragment or derivative of insulin (e.g., INS-1 etc.), oral insulin preparations and the like), insulin sensitizers (e.g. pioglitazone or its salt (preferably hydrochloride), rosiglitazone or its salt (preferably maleate), reglixane (JTT-501), GI-262570, netoglitazone (MCC-555), YM-440, DRF-2593, BM-13.1258, KRP-297, R-119702, CS-011, FK-614, the compounds described in WO99/58510 (e.g., (E)-4-[4-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-phenylbutyric acid), the compounds described in WO01/38325, tesaglitazar (AZ-242), ragaglitazar (NN-622), BMS-298585, ONO-5816, BM-13-1258, LM-4156, MBX-102, LY-519818, MX-6054, LY-510929, balaglitazone (NN-2344), T-131 or its salt, THR-0921 and the like), α-glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate

etc.), biguanides (e.g., phenformin, metformin, buformin etc.), insulin secretagogues, [sulfonylureas (e.g., tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, glybuzole etc.), repaglinide, senaglinide, nateglinide, mitiglinide or its calcium salt hydrate etc.], GPR40 agonists, GLP-1 receptor agonists [e.g., GLP-1, GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2, CJC-1131 etc.], amyrin agonists (e.g., pramlintide etc.), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., vanadic acid etc.), dipeptidylpeptidase IV inhibitors (e.g., NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, NVP-DDP-728, LAF237, TS-021 etc.), β3 agonists (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), gluconeogenesis inhibitors (e.g., glycogen phosphorylase inhibitors, glucose-6-phosphatse inhibitors, glucagon antagonists etc.), SGLT (sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095 etc.), 11β-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors (e.g., BVT-3498 etc.), adiponectin or its agonists, IKK inhibitors (e.g., AS-2868 etc.), leptin resistance improving drugs, somatostatin receptor agonists (compounds described in WO01/25228 and WO03/42204, compounds described in WO98/44921, WO98/45285 and WO99/22735 etc.), glucokinase activators (e.g., Ro-28-1675) and the like can be mentioned.

As the therapeutic agent of diabetic complications, aldose reductase inhibitors (e.g., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, SNK-860, CT-112 and the like), neurotrophic factors and increasing drugs thereof (e.g., NGF, NT-3, BDNF, neurotrophin production or secretion promoters described in WO01/14372 (e.g., 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-methylphenoxy)propyl]oxazole and the like) and the like), nerve regeneration enhancers (e.g., Y-128 and the like), PKC inhibitors (e.g., LY-333531 and the like), AGE inhibitors (e.g., ALT946, pimagedine, pyratoxanthine, N-phenacylthiazolium bromide (ALT766), ALT-711, EXO-226,

pyridorin, pyridoxamine, and the like), active oxygen scavengers (e.g., thioctic acid and the like), cerebral vasodilators (e.g., tiapride, mexiletine and the like), somatostatin receptor agonists (BIM23190), apoptosis signal regulating kinase-1 (ASK-1) inhibitors and the like can be mentioned.

As the antiepileptic agent, for example, gabapentin, gabapentin MR, trileptal, keppra, zonegran, pregabalin, harkoseride, carbamazepine and the like can be mentioned.

As the antidepressant, for example, amitriptyline, imipramine and the like can be mentioned.

As the opioid agonist, for example, morphine and the like can be mentioned.

As the antihyperlipemic agent, statin compounds (e.g., cerivastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin and salts thereof (e.g., sodium salt) and the like), squalene synthase inhibitors (e.g., compounds described in WO97/10224, such as N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid and the like), fibrate compounds (e.g., bezafibrate, clofibrate, simfibrate, clinofibrate and the like), antioxidants (e.g., lipoic acid, probucol), and the like can be mentioned.

As the antihypertensive agent, angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, delapril and the like) or angiotensin II antagonists (e.g., candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, 1-[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-2-ethoxy-1H-bemzimidazole-7-carboxylic acid etc.), calcium antagonists (e.g., manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine and the like), clonidine and the like can be mentioned.

As the antiarrhythmic agent, for example, mexiletine and the like can be mentioned.

As the antiobesity agent, for example, antiobesity drugs acting on the central nervous system (e.g. dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, sibutramine, anfepramon, dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex; MCH receptor antagonists (e.g., SB-568849; SNAP-7941; the compounds included in WO01/82925 and WO01/87834 etc.); neuropeptide Y antagonists (e.g., CP-422935 etc.); cannabinoid receptor antagonists (e.g., SR-141716, SR-147778 etc.); ghrelin antagonists; 11β-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors (e.g., BVT-3498 etc.) and the like), pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat, ALT-962 etc.), β3 agonists (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), anorectic peptides (e.g., leptin, CNTF (ciliary neurotrophic factor) etc.), cholecystokinin agonists (e.g., lintitript, FPL-15849 etc.), anorectics (e.g., P-57 etc.) and the like can be mentioned.

As the diuretic, for example, xanthine derivatives (e.g., sodium salicylate and theobromine, calcium salicylate and theobromine, and the like), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichloromethyazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutizide, polythiazide, methyclothiazide and the like), antialdosterone preparations (e.g., spironolactone, triamterene and the like), carbonic anhydrase inhibitors (e.g., acetazolamide and the like), chlorobenzenesulfonamide preparations (e.g., chlortalidone, mefruside, indapamide and the like), azosemide, isosorbide, etacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like can be mentioned.

As the chemotherapeutic agent, for example, alkylation agents (e.g., cyclophosphamide, ifosfamide and the like), metabolic antagonists (e.g., methotrexate, 5-fluorouracil and the like), anti-cancer antibiotics (e.g., mitomycin, adriamycin and the like), plant-derived anti-cancer agents (e.g.,

vincristin, vindesine, taxol and the like), cisplatin, carboplatin, etopoxide and the like can be mentioned. Of these, furtulon and neofurtulon, which are 5-fluorouracil derivatives, and the like are preferable.

As the immunotherapeutic agent, for example, microorganism or bacterial components (e.g., a muramyl dipeptide derivative, picibanil and the like), polysaccharides having immunity potentiating activity (e.g., lentinan, sizofiran, krestin and the like), cytokines obtained by genetic engineering techniques (e.g., interferon, interleukin (IL) and the like), colony stimulating factors (e.g., granulocyte colony stimulating factor, erythropoietin and the like) and the like can be mentioned, with preference given to interleukins such as IL-1, IL-2, IL-12 and the like.

As the antithrombotic agent, for example, heparin (e.g., heparin sodium, heparin calcium, dalteparin sodium and the like), warfarin (e.g., warfarin potassium and the like), anti-thrombin drugs (e.g., aragatroban and the like), thrombolytic agents (e.g., urokinase, tisokinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase and the like), platelet aggregation inhibitors (e.g., ticlopidine hydrochloride, cilostazol, ethyl icosapentate, beraprost sodium, sarpogrelate hydrochloride and the like) and the like can be mentioned.

As the therapeutic agent of osteoporosis, for example, alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavone, pamidronate disodium, alendronate sodium hydrate, incadronate disodium and the like can be mentioned.

As the antidementia agent, for example, tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine and the like can be mentioned.

As the agent for ameliorating erectile dysfunction, for example, apomorphine, sildenafil citrate and the like can be mentioned.

As the therapeutic agent f incontinentia or pollakiuria, for example, flavoxate hydrochloride, oxybutynin hydrochloride, propiverine hydrochloride and the like can be mentioned.

As a therapeutic agent for dysuria, acetylcholine esterase inhibitors (e.g., distigmine) and the like can be mentioned.

As the non-steroidal anti-inflammatory drug, for example, aspirin, acetaminophen, indomethacin and the like can be mentioned.

As the local anesthetic, for example, lidocaine, capsaicin and the like can be mentioned.

As vitamins, for example, vitamin B1, vitamin B12 and the like can be mentioned.

Furthermore, drugs having a cachexia-ameliorating action established in animal models or clinical situations, such as cyclooxygenase inhibitors (e.g., indomethacin and the like) [Cancer Research, Vol. 49, 5935-5939, 1989], progesterone derivatives (e.g., megesterol acetate) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, 213-225, 1994], glucosteroid (e.g., dexamethasone and the like), metoclopramide agents, tetrahydrocannabinol agents (*ibid.*), fat metabolism improving agents (e.g., eicosapentaenoic acid and the like) [British Journal of Cancer, Vol. 68, 314-318, 1993], growth hormones, IGF-1, or antibodies to a cachexia-inducing factor such as TNF-α, LIF, IL-6, Oncostatin M and the like, can be also used in combination with the compound of the present invention.

The combination drug is preferably an insulin preparation, an insulin sensitizer, α-glucosidase inhibitor, a biguanide, an insulin secretagogue (preferably a sulfonylurea), an aldose reductase inhibitor, a PKC inhibitor, an antiepileptic agent, an antidepressant, an antiarrhythmic agent, an opioid agonist, an antioxidant, a non-steroidal anti-inflammatory drug and the like.

The administration time of the aforementioned combination drug is not restricted, and the compound of the present

invention and the combination drug can be administered to an administration subject simultaneously, or may be administered at staggered times. The dosage of the combination drug may be determined according to the dose clinically used, and can be appropriately selected depending on an administration subject, administration route, disease, combination and the like.

The administration mode of the combination drug is not particularly restricted, as long as the compound of the present invention and the combination drug are combined in administration. Examples of such administration mode include the following methods: (1) The compound of the present invention and the combination drug are simultaneously processed to give a single preparation which is administered. (2) The compound of the present invention and the combination drug are separately processed to give two kinds of preparations which are administered simultaneously by the same administration route. (3) The compound of the present invention and the combination drug are separately processed to give two kinds of preparations which are administered by the same administration route at staggered times. (4) The compound of the present invention and the combination drug are separately processed to give two kinds of preparations which are administered simultaneously by the different administration routes. (5) The compound of the present invention and the combination drug are separately processed to give two kinds of preparations which are administered by the different administration routes at staggered times (for example, the compound of the present invention and the combination drug are administered in this order, or in the reverse order), and the like.

The proportion of the compound of the present invention to the combination drug can be appropriately selected depending on an administration subject, administration route, diseases and the like. For example, when the administration subject is a human, 0.01-100 parts by weight of the combination drug is used

relative to 1 part by weight of the compound of the present invention.

When the compound of the present invention is used in combination with a combination drug, the dose of the both components can be reduced within a safe range in consideration of the opposing effect of the components. Particularly, a combination drug such as an insulin sensitizer, an insulin secretagogue (preferably a sulfonylurea), a biguanide, an aldose reductase inhibitor, a PKC inhibitor, an antiepileptic agent, an antidepressant, an antiarrhythmic agent, an opioid agonist, an antioxidant, a non-steroidal anti-inflammatory drug and the like can be reduced from the normal dose. Therefore, the opposing effect caused by these combination drugs can be safely prevented.

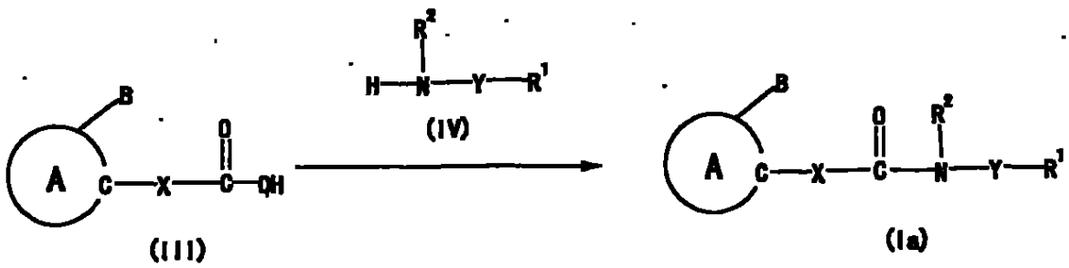
The compound of the present invention may be used in combination with a treatment method involving a non-pharmacological means such as spinal electrical stimulation, acupuncture and moxibustion and the like.

Hereinafter the production methods of the compound of the present invention are explained.

Compound (I) can be produced according to a method known *per se*, such as Method A, Method D and Method F to be described in the following, or an analogous method thereto.

The compound (Ia) of the formula (I) wherein Z is $-CONR^2-$ (R^2 is as defined above) can be produced according to, for example, the following Method A.

[Method A]



wherein the symbols are as defined above.

In this method, compound (III) is subjected to an amidation reaction to produce compound (Ia). This reaction is carried out according to a method known *per se*, such as a method for directly condensing compound (III) with compound (IV), a method for reacting a reactive derivative of compound (III) with compound (IV) and the like.

The method for directly condensing compound (III) with compound (IV) is generally carried out in the presence of a condensation agent, in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the condensation agent, conventional one such as carbodiimide type condensation reagents such as dicyclohexylcarbodiimide, diisopropylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide or its hydrochloride and the like; phosphoric acid type condensation reagents such as diethyl cyanophosphate, diphenylphosphoryl azide and the like; carbonyl diimidazole, 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborate and the like can be mentioned.

As a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; ethyl acetate, water and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

The amount of compound (IV) to be used is generally 0.1 - 10 molar equivalents, preferably 0.3 - 3 molar equivalents, relative to compound (III).

The amount of the condensation agent to be used is generally 0.1 - 10 molar equivalents, preferably 0.3 - 3 molar equivalents, relative to compound (III).

When the above-mentioned carbodiimide type condensation reagent is used as the condensation agent, the reaction efficiency can be improved by the use of a suitable condensation promoter (e.g., 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole hydrate, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, 1-hydroxybenzotriazole, N-hydroxysuccinimide, N-hydroxyphthalimide and the like) where necessary. When the above-mentioned phosphoric acid type condensation reagent is used as the condensation agent, the reaction efficiency can be improved by generally adding an organic amine type base such as triethylamine and the like.

The amount of the above-mentioned condensation promoter and the organic amine type base to be used is generally 0.1 - 10 molar equivalents, preferably 0.3 - 3 molar equivalents, relative to compound (III).

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C.

The reaction time is generally 0.5 - 60 hrs.

As the reactive derivative of the aforementioned compound (III), for example, acid anhydride, acid halide (acid chloride, acid bromide), imidazolide, or mixed acid anhydride (e.g., anhydride with methyl carbonate, ethyl carbonate or isobutyl carbonate, and the like) and the like can be mentioned.

For example, when an acid anhydride or an acid halide is used as the reactive derivative, the reaction is generally carried out in the presence of a base, in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the base, for example, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, N- methylmorpholine, N,N-dimethylaniline, 4-dimethylaminopyridine, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate and the like can be mentioned.

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like; halogenated hydrocarbons

such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; ethyl acetate, acetonitrile, water and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios. When the above-mentioned amides are used as the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, the reaction can be also carried out in the absence of a base.

The amount of the compound (IV) to be used is generally 0.1-10 molar equivalents, preferably 0.3 - 3 molar equivalents, relative to compound (III).

The amount of the base to be used is generally 0.1 - 10 molar equivalents, preferably 0.3 - 3 molar equivalents, relative to compound (III).

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C.

The reaction time is generally 0.5 - 20 hrs.

When a mixed acid anhydride is used as the reactive derivative, compound (III) is reacted with chlorocarbonic acid ester in the presence of a base and then reacted with compound (IV).

As the chlorocarbonic acid ester, for example, methyl chlorocarbonate, ethyl chlorocarbonate, isobutyl chlorocarbonate and the like can be mentioned.

As the base, for example, triethylamine, aniline, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline, 4-dimethylaminopyridine, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate, potassium carbonat , cesium carbonate and the like can be mentioned.

The amount of the compound (IV) to be used is generally 0.1-10 molar equivalents, preferably 0.3 - 3 molar equivalents, relative to compound (III).

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C.

The reaction time is generally 0.5 - 20 hrs.

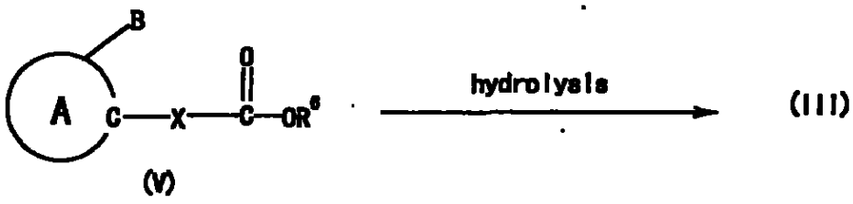
66

The compound (Ia) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (IV) to be used as a starting compound in the above-mentioned Method A can be produced by a method known *per se*.

The compound (III) to be used as a starting compound in the above-mentioned Method A can be produced by, for example, the following Method B.

[Method B]



wherein R^6 is an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted heterocyclic group or an optionally substituted acyl group, and other symbols are as defined above.

As the "optionally substituted hydrocarbon group" and "optionally substituted heterocyclic group" for R^6, those respectively exemplified as the aforementioned B can be used.

As the "optionally substituted acyl group" for R^6, those exemplified as the aforementioned R^1 can be used.

R^6 is preferably a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl), a C_{7-13} aralkyl group (e.g., benzyl), a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl) and the like.

In this method, compound (V) is subjected to a hydrolysis reaction to give compound (III).

This reaction is carried out according to a conventional method, in the presence of an acid or a base, in a water-containing solvent.

As the acid, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, acetic acid, hydrobromic acid and the like can be mentioned.

As the base, for example, alkali metal carbonates such as potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate and the like; alkaline earth metal carbonates such as barium carbonate, calcium carbonate and the like; alkali metal alkoxide such as sodium methoxide and the like; alkali metal hydroxide such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide and the like; alkaline earth metal hydroxides such as barium hydroxide, calcium hydroxide and the like; and the like can be mentioned.

The amount of the acid or base to be used is generally an excess amount relative to compound (V). Preferably, the amount of the acid to be used is about 2 - about 50 equivalents relative to compound (V) and the amount of the base to be used is about 1.2 - about 10 equivalents relative to compound (V).

As the water-containing solvent, for example, a mixed solvent of water and one or more kinds of solvents selected from alcohols such as methanol, ethanol and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; dimethyl sulfoxide and acetone and the like, and the like can be mentioned. When an acid is used for hydrolysis reaction, an excess amount of the acid may be used as a solvent.

The reaction temperature is generally about -20 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

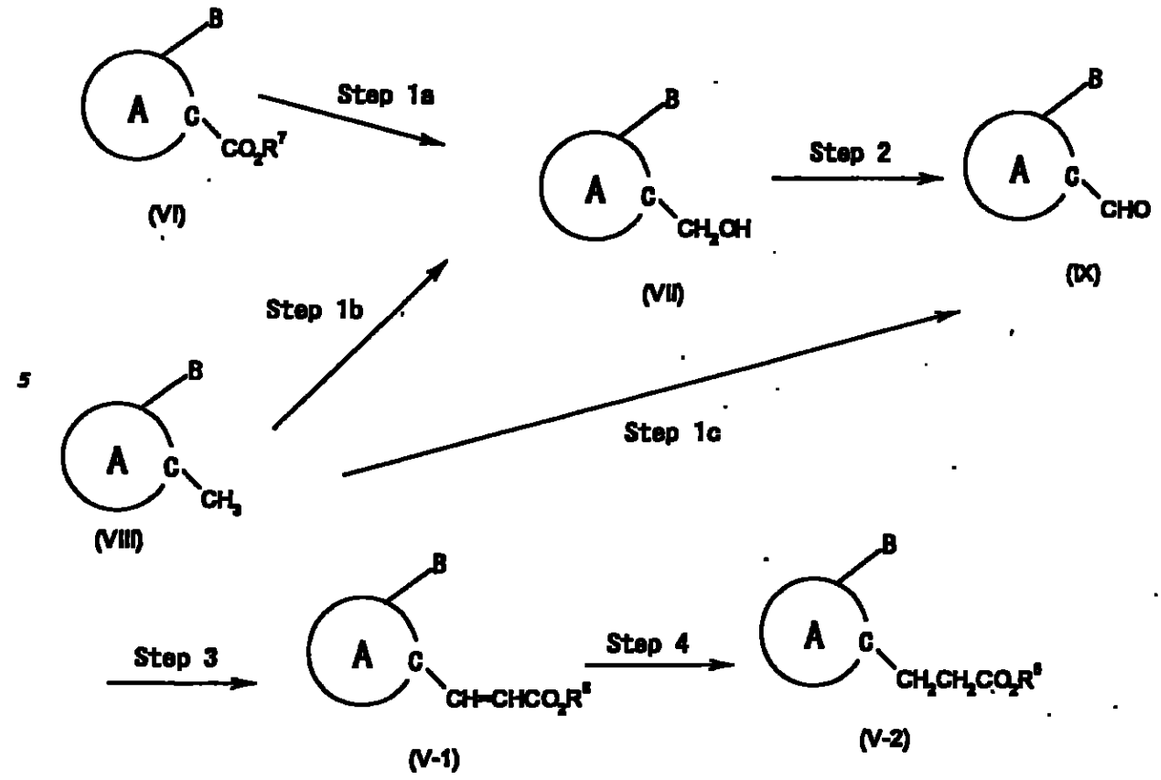
The reaction time is generally about 0.1 - about 20 hrs.

The compound (III) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (V) to be used as a starting compound in the above-mentioned Method B can be produced by a method known *per se*. For example, of compounds (V), compounds wherein X is -

CH=CH- or $-(CH_2)_2-$ [respectively compound (V-1) or (V-2)] can be produced according to the following Method C.

[Method C]



wherein R^7 is an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted heterocyclic group or an optionally substituted acyl group, and other symbols are as defined above.

As the "optionally substituted hydrocarbon group", "optionally substituted heterocyclic group" and "optionally substituted acyl group" for R^7, those respectively exemplified as the aforementioned R^6 are used.

R^7 is preferably a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl), a C_{7-13} aralkyl group (e.g., benzyl), a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl) and the like.

(Step 1a) Reduction reaction

This reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a reducing agent in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the reducing agent, for example, sodium borohydride, lithium borohydride, lithium aluminum hydride, diisobutylaluminum hydride, sodium dihydrobis(2-methoxyethoxy)aluminate, borane and its complex (e.g., borane-tetrahydrofuran, borane-pyridine, borane-dimethylsulfide and the like) and the like can be mentioned.

The amount of the reducing agent to be used is preferably about 0.5 - about 10 molar equivalents relative to compound (VI).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; water; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like; and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

The reaction temperature is generally about -50 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

The reaction time is generally about 0.5 - about 20 hrs.

The compound (VII) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is possible to use a reaction mixture containing compound (VII) as a starting material for the next reaction without separation or purification of compound (VII).

The compound (VI) to be used as a starting compound in the above-mentioned Step 1a can be produced according a method known per se, such as methods described in Tetrahedron Letters, Vol. 41, p. 5453 (2000), WO 99/52882, Journal of Chemical Society, Perkin Trans. Vol. 1, No. 2, pp. 642-645 (1981) and the like, or a method analogous thereto.

(Step 1b) Halogenation and hydroxylation reactions

In this step, compound (VIII) is subjected to a halogenation reaction and then to hydroxylation reaction to give compound (VII).

Here, the halogenation reaction is carried out in the presence of a halogenating agent and, where necessary, a suitable reaction initiator, in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the halogenating agent, for example, N-halogenated imides such as N-bromosuccinimide, N-chlorosuccinimide and the like, and the like can be mentioned.

The amount of the halogenating agent to be used is preferably about 1 - about 10 molar equivalents relative to compound (VIII).

As the reaction initiator, for example, organic azo compounds such as azobisisobutyronitrile and the like; organic peroxides such as benzoyl peroxide and the like; and the like can be mentioned.

The amount of the reaction initiator to be used is preferably about 0.001 - about 1 molar equivalents relative to compound (VIII).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chloroform, dichloromethane and the like, acetonitrile, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

The reaction temperature is generally -50 to 200°C, preferably 0 to 120°C.

The reaction time is generally 0.1 - 48 hrs.

The hydroxylation reaction is suitably carried out in the presence of a suitable base in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the base, for example, alkali metal acetates or formates such as sodium acetate, potassium acetate, sodium formate and the like; alkali metal carbonates such as potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate and the like; alkaline earth metal carbonates such as barium carbonate, calcium carbonate and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide and the like; alkali metal hydroxides such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide and the like; alkaline earth metal hydroxides such as barium hydroxide, calcium hydroxide and the like; and the like can be mentioned.

The amount of the base to be used is generally an excess amount relative to compound (VIII). The amount of the base to be used is preferably about 1.2 - about 30 equivalents, relative to compound (VIII).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, alcohols such as methanol, ethanol and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; dimethyl sulfoxide, acetone and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios, or may be used in mixture with water. When the aforementioned solvent is used in mixture with water, the mixing rate of water is, for example, 0.1 - 1000%, preferably 1 - 100%, in volume relative to the solvent.

The reaction temperature is generally about -20 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

The reaction time is generally about 0.1 - about 20 hrs.

The compound (VII) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is also possible to use a

reaction mixture containing compound (VII) as a starting material for the next reaction wihtout separating or purifying compound (VII).

(Step 1c) Dihalogenation and hydrolysis reaction

In this step, compound (VIII) is subjected to dihalogenation reaction and then to hydrolysis reaction to give compound (IX).

The dihalogenation reaction is carried out in the presence of a halogenating agent and, where necessary, a suitable reaction initiator in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the halogenating agent, reaction initiator and solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, those respectively exemplified for the aforementioned halogenation reaction in Step 1b can be used.

The amount of the halogenating agent to be used is preferably about 2 - about 20 molar equivalents, relative to compound (VIII).

The amount of the reaction initiator to be used is preferably about 0.001 - about 1 molar equivalents relative to compound (VIII).

The reaction temperature is generally -50 to 200°C, preferably 0 to 120°C.

The reaction time is generally 0.1 - 48 hrs.

The hydrolysis reaction is carried out in the same manner as in the hydroxylation reaction in the aforementioned Step 1b.

The compound (IX) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is also possible to use a reaction mixture containing compound (IX) as a starting material for the next reaction without separation or purification of compound (IX).

The compound (VIII) to be used as a starting compound in the above-mentioned Steps 1b and 1c can be produced according to a method known *per se*, for example, the methods described in Journal of Organic Chemistry, Vol. 51, p. 4075 (1986) and the like, or a method analogous thereto.

(Step 2) Oxidization reaction

This reaction is carried out according to a conventional method in the presence of an oxidant in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the oxidant, for example, metal oxidants such as manganese dioxide, pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, ruthenium oxide and the like; and the like can be mentioned.

The amount of the oxidant to be used is preferably about 1 - about 10 molar equivalents relative to compound (VII).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

The reaction temperature is generally about -50 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

The reaction time is generally about 0.5 - about 20 hrs.

In addition, compound (IX) can be also produced by adding a reaction reagent such as a sulfur trioxide pyridine complex or oxalyl chloride and the like to compound (VII) in a mixed solvent of sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like, and halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like, and then reacting with an organic base such as triethylamine, N-methylmorpholine and the like.

The amount of the reaction reagent to be used is preferably about 1 - about 10 molar equivalents, relative to compound (VII).

The amount of the organic base to be used is preferably about 1 - about 10 molar equivalents, relative to compound (VII).

The reaction temperature is generally about -50 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

The reaction time is generally about 0.5 - about 20 hrs.

The compound (IX) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is also possible to use a reaction mixture containing compound (IX) as a starting material for the next reaction without separation or purification of compound (IX).

(Step 3) Carbon-addition reaction

In this step, compound (V-1) is produced by the reaction of compound (IX) with an organic phosphorus reagent in the presence of a base in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the organic phosphorus reagent, for example, methyl dimethylphosphonoacetate, ethyl diethylphosphonoacetate, ethyl dimethylphosphonoacetate and the like can be mentioned.

The amount of the organic phosphorus reagent to be used is preferably about 1 - about 10 molar equivalents relative to compound (IX).

As the base, for example, alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate and the like; alkaline earth metal salts such as barium carbonate, calcium carbonate, barium hydroxide, calcium hydroxide and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene and the like; metal hydrides such as potassium hydride, sodium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; and the like can be mentioned.

The amount of these bases to be used is preferably about 1 - about 5 molar equivalents relative to compound (IX).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

The reaction temperature is generally about -50 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

The reaction time is generally about 0.5 - about 20 hrs.

The compound (V-1) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is also possible to use a reaction mixture containing compound (V-1) as a starting material for the next reaction without separation or purification of compound (V-1).

(Step 4) Hydrogenation reaction

This reaction is carried out according to a conventional method under a hydrogen atmosphere or in the presence of hydrogen sources of formic acid and the like and a metal catalyst in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the metal catalyst, for example, transition metal catalysts such as palladium-carbon, palladium-barium carbonate,

palladium black, platinum oxide, platinum-carbon, Raney-nickel, Wilkinson's catalyst and the like, and the like can be mentioned.

The amount of the metal catalyst to be used is preferably about 0.01 - about 10 molar equivalents, relative to compound (V-1).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like; and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

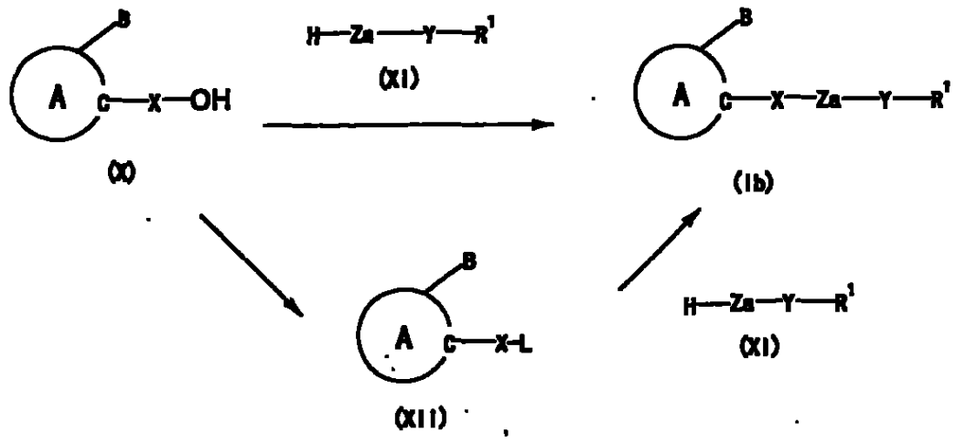
The reaction temperature is generally about -50 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

The reaction time is generally about 0.5 - about 20 hrs.

The compound (V-2) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (Ib) of the formula (I) wherein Z is Za [Za is -O-, -S- or $-NR^2-$ (R^2 is as defined above)] can be produced by, for example, the following Method D.

[Method D]



wherein L is a leaving group and other symbols are as defined above.

As the leaving group for L, for example, a halogen atom, $-OSO_2R^8$ (R^8 is a hydrogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a C_{6-10} aryl group optionally substituted by a C_{1-4} alkyl group, a C_{7-14} aralkyl group optionally substituted by a C_{1-4} alkyl group) and the like can be mentioned.

Here, as the halogen atom, fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like can be mentioned.

As the C_{1-4} alkyl group of "C_{1-4} alkyl group", "C_{6-10} aryl group optionally substituted by C_{1-4} alkyl group" and "C_{7-14} aralkyl group optionally substituted by C_{1-4} alkyl group" for R^8, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl can be mentioned. Of these, methyl is preferable.

As the C_{6-10} aryl group of the "C_{6-10} aryl group optionally substituted by C_{1-4} alkyl group" for R^8, phenyl and naphthyl can be mentioned. Of these, phenyl is preferable.

As the C_{7-14} aralkyl group of the "C_{7-14} aralkyl group optionally substituted by C_{1-4} alkyl group" for R^8, benzyl, phenethyl and naphthylmethyl can be mentioned. Of these, benzyl is preferable.

The leaving group for L is preferably a halogen atom (preferably chlorine), methanesulfonyloxy and the like.

The compound (Ib) can be produced by, for example, subjecting compound (X) and compound (XI) to Mitsunobu reaction.

This reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a ph sphine and azo compound in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the phosphine compound, for example, trimethylphosphine, triethylphosphine, tributylphosphine, triphenylphosphine, diphenylpyridylphosphine, cyanomethylene tributylphosphorane and the like can be mentioned.

As the azo compound, for example, diethyl azodicarboxylate, diisopropyl azodicarboxylate, azodicarbonyldipiperidine and the like can be mentioned.

When cyanomethylene tributylphosphorane is used as the phosphine compound, the reaction can be carried out in the absence of an azo compound.

The amount of the compound (XI) to be used is generally 1-20 equivalents, preferably 1-10 equivalents, relative to compound (X).

The amount of the phosphine compound and azo compound to be used is generally 1-50 equivalents, preferably 1-10 equivalents, relative to compound (X).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

The reaction temperature is generally about -20 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

The reaction time is generally about 0.1 - about 20 hrs.

The compound (Ib) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent

extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (Ib) can be also produced by converting compound (X) to a reactive derivative thereof, compound (XII), and reacting the compound (XII) with compound (XI).

The compound (XII) can be produced by reacting compound (X) with a suitable activating reagent in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, where necessary, in the presence of a base.

Here, as the activating reagent, those corresponding to the aforementioned leaving group L can be used. Specific examples of the activating reagent include thionyl chloride, methanesulfonyl chloride and the like.

The amount of the activating reagent to be used is preferably about 1 - about 10 molar equivalents relative to compound (X).

As the base, for example, alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate and the like; alkaline earth metal salts such as barium carbonate, calcium carbonate, barium hydroxide, calcium hydroxide and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene and the like; metal hydrides such as potassium hydride, sodium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; and the like can be mentioned.

The amount of these bases to be used is preferably about 1 - about 10 molar equivalents relative to compound (X).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; and

the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios, or may be used in mixture with water. When the aforementioned solvent is used in mixture with water, the mixing rate of water is, for example, 0.1-1000%, preferably 1-100%, in volume relative to the solvent.

The reaction temperature is generally about -20 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

The reaction time is generally about 0.1 - about 20 hrs.

The compound (XII) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is also possible to use a reaction mixture containing compound (XII) as a starting material for the next reaction without separation or purification of compound (XII).

The reaction of compound (XII) with compound (XI) is carried out in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, where necessary, in the presence of a base.

As the base, for example, alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate and the like; alkaline earth metal salts such as barium carbonate, calcium carbonate, barium hydroxide, calcium hydroxide and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene and the like; metal hydrides such as potassium hydride, sodium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; and the like can be mentioned.

The amount of these bases to be used is preferably about 1 - about 10 molar equivalents relative to compound (XII).

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, aromatic hydrocarbons such as

benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; and the like can be mentioned. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios, or may be used in mixture with water. When the aforementioned solvent is used in mixture with water, the mixing rate of water is, for example, 0.1-1000%, preferably 1-100%, in volume relative to the solvent.

The amount of the compound (XI) to be used is generally 1-20 equivalents, preferably 1-10 equivalents, relative to compound (XII).

The reaction temperature is generally about -20 to about 150°C, preferably about -10 to about 100°C.

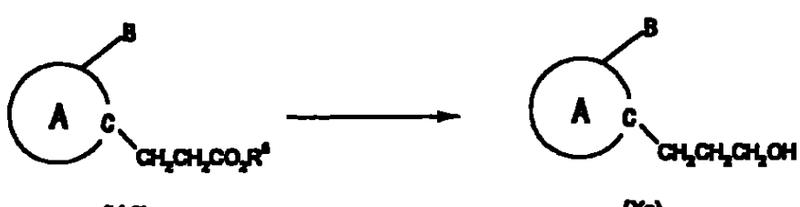
The reaction time is generally about 0.1 - about 20 hrs.

The compound (Ib) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (X) and compound (XI) to be used as starting compounds in the above-mentioned Method D can be produced by a method known *per se* or a method analogous thereto.

Of compounds (X), compound (Xa) wherein X is $-(CH_2)_3-$ can be produced by, for example, the following Method E.

[Method E]



(V-2) (Xa)

wherein the symbols are as defined above.

In this method, compound (V-2) is subjected to reduction reaction to give compound (Xa).

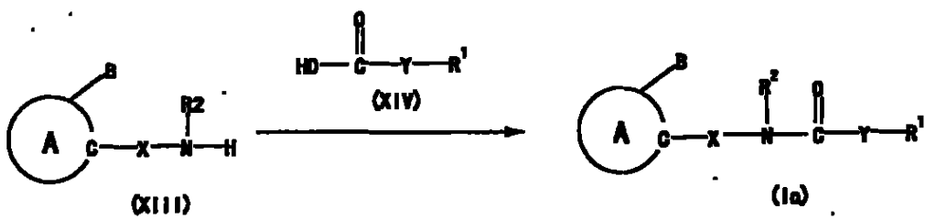
This reaction is carried out in the same manner as in Step 1a of the aforementioned Method C.

The compound (Xa) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

Of the compounds (X), a compound wherein X is other than $-(CH_2)_3-$ can be also produced by the above-mentioned Method E, or a method analogous thereto.

Compound (Ic) of the formula (I) wherein Z is $-NR^2CO-$ (R^2 is as defined above) can be produced by, for example, the following Method F.

[Method F]



wherein the symbols are as defined above.

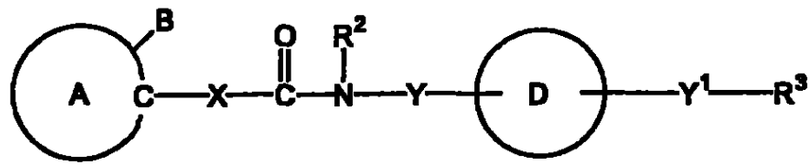
In this method, compound (XIII) is subjected to an amidation reaction to give compound (Ic). This reaction is carried out in the same manner as in the aforementioned Method A.

The compound (XIII) and compound (XIV) can be produced by a method known *per se*.

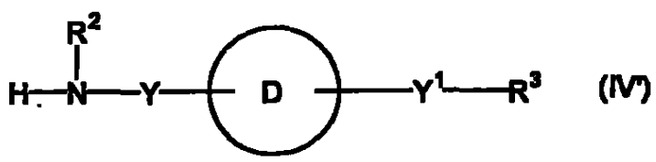
The compound (Ic) thus obtained can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent

extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

Of the aforementioned compounds (Ia), compound (Iaa) represented by the formula:



wherein each symbol is as defined above, can be produced by reacting the aforementioned compound (III) with a compound represented by the formula:



(IV')

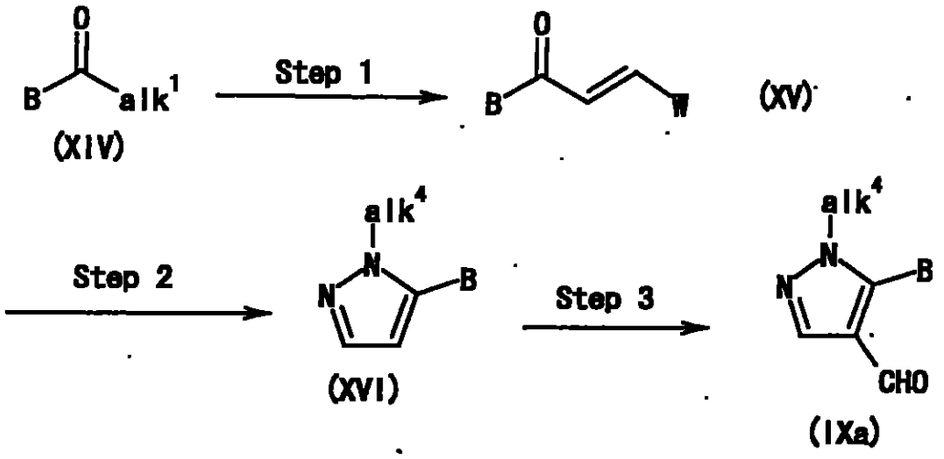
wherein each symbol is as defined above.

This reaction is carried out in the same manner as in the aforementioned Method A. In this reaction, compound (IV') to be used as a starting compound can be produced by a method known *per se*.

The compound (Iaa) thus obtained can be isolated or purified by known separation and purification methods, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

Of the aforementioned compounds (IX), compound (IXa), wherein ring A is a pyrazole substituted by a C_{1-6} alkyl group, can be also produced by, for example, the following Method G.

[Method G]



wherein B is as defined above; W is -OH or $-N(alk^2)(alk^3)$; alk^1, alk^2, alk^3 and alk^4 are the same or different and each is a C_{1-6} alkyl group.

As the C_{1-6} alkyl group for alk^1, alk^2, alk^3 or alk^4, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl and the like can be mentioned. Of these, methyl is preferable.

As the C_{7-13} aralkyl group for alk^4, for example, benzyl and the like can be mentioned.

(Step 1)

This step can be performed according to a method known per se, such as the method described in Inorganic Chemistry, 28, 1093(1989), or a method analogous thereto.

First, compound (XIV) is reacted with a formic acid ester (e.g., lower alkyl ester such as methyl formate, ethyl formate, propyl formate and the like) in the presence of a base to give compound (XV) wherein W is -OH.

This reaction is generally carried out in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction. As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, alcohols (e.g., methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, tert-butanol, methoxyethanol etc.), halogenated hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, 1,1,2,2-tetrachloroethane etc.), aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene, xylene, chlorobenzene,

dichlorobenzene, nitrobenzene etc.), ethers (e.g., ethyl ether, isopropyl ether, tert-butylmethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane etc.), nitriles (e.g., acetonitrile, propionitrile etc.), dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, hexamethylphosphoramide and the like are used. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

As the base, for example, tertiary amines (e.g., trimethylamine, triethylamine, tributylamine, N-ethyldiisopropylamine, N-methylmorpholine, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene) etc.), alkali metal carbonates (e.g., sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate etc.), alkali metal hydroxides (e.g., potassium hydroxide, sodium hydroxide, calcium hydroxide etc.), alkoxides (e.g., sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium propoxide, potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide etc.), potassium hydride, sodium hydride, sodium amide, potassium metal, sodium metal and the like are used.

The amount of the formic acid ester and the base to be used is generally 1 - 10 equivalents, preferably 1 - 5 equivalents, for each, relative to compound (XIV).

The reaction temperature is generally -20 to 150°C, preferably -10 to 100°C.

The reaction time is generally 30 min. - 24 hrs., preferably 1 hr.-15 hrs.

In addition, compound (XV) wherein W is $-N(alk^2)(alk^3)$ (alk^2 and alk^3 are the same or different and each is a C_{1-6} alkyl group) can be produced by reacting compound (XIV) with dimethylformamide di-C_{1-6} alkylacetals (e.g., dimethylformamide dimethylacetal, dimethylformamide diethylacetal, dimethylformamide dipropylacetal, dimethylformamide

diisopropylacetal and the like), bisdimethylaminomethoxymethane or trisdimethylaminomethane.

This reaction is generally carried out in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction. As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, alcohols (e.g., methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, tert-butanol, methoxyethanol etc.), halogenated hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, 1,1,2,2-tetrachloroethane etc.), aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene, nitrobenzene etc.), ethers (e.g., ethyl ether, isopropyl ether, tert-butylmethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane etc.), nitriles (e.g., acetonitrile, propionitrile etc.), dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, hexamethylphosphoramide and the like are used. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios. It is also possible to carry out the reaction without solvent.

The amount of the above-mentioned dimethylformamide di-C_{1-6} alkylacetals, bisdimethylaminomethoxymethane and trisdimethylaminomethane to be used is generally 1-10 equivalents, preferably 1-5 equivalents, for each, relative to compound (XIV).

The reaction temperature is generally -20 to 200°C, preferably -10 to 150°C.

The reaction time is generally 30 min. - 24 hrs., preferably 1 hr. - 15 hrs.

The compound (XV) thus obtained can be isolated or purified by known separation and purification methods, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. A reaction mixture containing compound (XV) may be used as the starting material for the next reaction without separation or purification of compound (XV).

The compound (XIV) used as the starting compound in this reaction can be produced by a method known *per se*.

(Step 2)

Then, compound (XV) is reacted with a C_{1-6} alkylhydrazine or a C_{7-13} aralkylhydrazine in the presence of an acid to give compound (XVI).

As the C_{1-6} alkylhydrazine, for example, methylhydrazine, ethylhydrazine and the like can be mentioned.

As the C_{7-13} aralkylhydrazine, for example, benzylhydrazine and the like can be mentioned.

This reaction is generally carried out in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction. As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, alcohols (e.g., methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, tert-butanol, methoxyethanol etc.), halogenated hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, 1,1,2,2-tetrachloroethane etc.), aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene, nitrobenzene etc.), ethers (e.g., ethyl ether, isopropyl ether, tert-butylmethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane etc.), nitriles (e.g., acetonitrile, propionitrile etc.) esters (e.g., methyl acetate, ethyl acetate, ethyl propionate etc.), dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, hexamethylphosphoramide and the like are used. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

As the acid to be used for this reaction, for example, mineral acids (e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid etc.), organic acids (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid and the like, camphor sulfonic acid etc.) and the like can be mentioned. Of these, sulfonic acids are

77

preferable, and p-toluenesulfonic acid is particularly preferable.

The amount of the C_{1-6} alkylhydrazine, the C_{7-13} aralkylhydrazine and the acid to be used is generally 1 - 10 equivalents, preferably 1 - 5 equivalents, for each, relative to compound (XV).

In this reaction, the C_{1-6} alkylhydrazine and the C_{7-13} aralkylhydrazine may be used as an acid addition salt. As such acid addition salt, salts with inorganic acids (e.g., hydrochloride, sulfate) and salts with organic acids (e.g., p-toluenesulfonate) exemplified as the salts of compounds represented by the formula (I) can be mentioned. When C_{1-6} alkylhydrazine and C_{7-13} aralkylhydrazine are used as acid addition salts, the reaction can be also carried out without adding an acid.

In this reaction, the amount of the acid (inclusive of the acid forming an acid addition salt) to be used is preferably 1 equivalent relative to C_{1-6} alkylhydrazine or C_{7-13} aralkylhydrazine, and use of this amount results in the production of the objective compound in a high yield.

The reaction temperature is generally -20 to 150°C, preferably -10 to 100°C.

The reaction time is generally 30 min. - 24 hrs., preferably 1 hr. - 15 hrs.

The compound (XVI) thus obtained can be isolated or purified by known separation and purification methods, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. A reaction mixture containing compound (XVI) may be used as the starting material for the next reaction without separation or purification of compound (XVI).

(Step 3)

Furthermore, compound (XVI) is subjected to formylation reaction in the presence of a halogenating agent (e.g.,

phosphorus oxychloride, phosphorus oxybromide, phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride, thionyl chloride, phosgene and the like), and the like to give compound (IXa).

This reaction can be carried out according to a Vilsmeier-Haack reaction known *per se*, for example, the method reported in J. Chem. Soc., Perkin I, 2334(1979) [D. Reid, R. Webster, S. McKenzie] or a method analogous thereto.

The formylation reaction is carried out using a formylating agent such as dimethylformamide, N-methylac tanilide, N-ethylacetanilide and the like.

This reaction is generally carried out in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction. As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, halogenated hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, 1,1,2,2-tetrachloroethane etc.), aromatic hydrocarbons (e.g., chlorobenzene, dichlorobenzene, nitrobenzene etc.), ethers (e.g., ethyl ether, isopropyl ether, tert-butylmethyl ether, bis(2-methoxyethyl) ether, tetrahydrofuran, dioxane etc.), nitriles (e.g., acetonitrile, propionitrile etc.), esters (e.g., methyl acetate, ethyl acetate, ethyl propionate etc.) and the like are used. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios. In addition, the above-mentioned formylating agent may be used as the solvent. As the combination of the halogenating agent and the formylating agent to be used for this reaction, a combination of phosphorus oxychloride · dimethylformamide is preferable.

The amount of the formylation agent and halogenation agent to be used is generally 1-10 equivalents, preferably 1-5 equivalents, for each relative to compound (XVI).

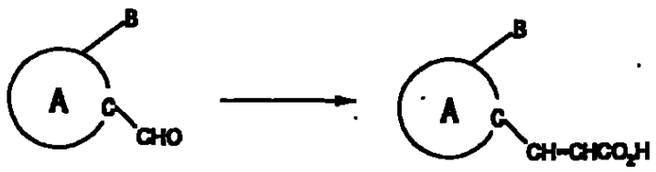
The reaction temperature is generally -20 to 200°C, preferably -10 to 150°C.

The reaction time is generally 30 min. - 24 hrs., preferably 1 hr. - 15 hrs.

The compound (IXa) thus obtained can be isolated or purified by known separation and purification methods, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

Of the compounds (III) to be used as the starting compound in the above-mentioned Method A, compound (III-1) wherein X is -CH=CH- can be also produced according to the following Method H.

[Method H]



(IX) (III-1)

wherein each symbol is as defined above.

In this method, compound (IX) is reacted with malonic acid to give compound (III-1). This reaction can be carried out according to a method known *per se*, for example, methods described in New Courses in Experiment Chemistry; 14. Synthesis and Reaction of Organic Compounds [II] pp. 980-981; Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 731 (1963); J. Am. Chem. Soc., 80, 3645 (1958) and the like, or a method analogous thereto.

For example, this reaction is carried out in the presence of a base in a solvent that does not exert an adverse influence on the reaction.

As the base, for example, aromatic amines (e.g., pyridine, lutidine, quinoline), secondary amines (e.g., piperidine, pyrrolidine, morpholine, dicyclohexylamine), tertiary amines (e.g., trimethylamine, triethylamine, tributylamine, N-ethyldiisopropylamine, N-methylmorpholine, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene) etc.), alkali metal carbonates (e.g., sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate etc.), alkali metal hydroxides (e.g., potassium

hydroxide, sodium hydroxide, calcium hydroxide etc.), alkoxides (e.g., sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium propoxide, potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide etc.), potassium hydride, sodium hydride, sodium amide, potassium metal, sodium metal and the like are used. Of the above-mentioned bases, liquid amines may be used as the solvent.

As the solvent that does not exert an adverse influence on the reaction, for example, alcohols (e.g., methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, tert-butanol, methoxyethanol etc.), halogenated hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, 1,1,2,2-tetrachloroethane etc.), aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene, nitrobenzene etc.), ethers (e.g., ethyl ether, isopropyl ether, tert-butylmethyl ether, bis(2-methoxyethyl) ether, tetrahydrofuran, dioxane etc.), nitriles (e.g., acetonitrile, propionitrile etc.), dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, hexamethylphosphoramide, water and the like are used. Two or more kinds of these solvents may be used in a mixture at appropriate ratios.

The amount of malonic acid to be used is generally 1-10 equivalents, preferably 1-5 equivalents, relative to compound (IX).

The amount of the base to be used is generally 1-10 equivalents, preferably 1-5 equivalents, relative to compound (IX).

The reaction temperature is generally -20 to 180°C, preferably 0 to 120°C.

The reaction time is generally 30 min. - 36 hrs., preferably 1 hr. - 18 hrs.

The compound (III-1) thus obtained can be isolated or purified by known separation and purification methods, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent

extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

In each of the aforementioned reactions, when the starting compound has amino, carboxy, hydroxy or carbonyl as a substituent, these groups may have a protecting group introduced therein, such as one generally used in peptide chemistry and the like. The objective compound can be obtained by removing the protecting group as necessary after the reaction.

As the amino-protecting group, for example, formyl, C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, propionyl and the like), C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl and the like), benzoyl, C_{7-13} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl and the like), C_{7-13} aralkyloxy-carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl and the like), trityl, phthaloyl, N,N-dimethylaminomethylene, silyl (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl and the like), C_{2-6} alkenyl (e.g., 1-allyl and the like) and the like can be mentioned. These groups are optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy and the like) or nitro and the like.

As the carboxy-protecting group, for example, C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl and the like), C_{7-13} aralkyl (e.g., benzyl and the like), phenyl, trityl, silyl (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl and the like), C_{2-6} alkenyl (e.g., 1-allyl and the like) and the like can be mentioned. These groups are optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy and the like) or nitro and the like.

As the hydroxy-protecting group, for example, C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl and

the like), phenyl, trityl, C_{7-13} aralkyl (e.g., benzyl and the like), formyl, C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, propionyl and the like), benzoyl, C_{7-13} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl and the like), 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrofuranyl, silyl (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl and the like), C_{2-6} alkenyl (e.g., 1-allyl and the like) and the like can be mentioned. These groups are optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl and the like), C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy and the like) or nitro and the like.

As the carbonyl-protecting group, for example, cyclic acetal (e.g., 1,3-dioxane and the like), non-cyclic acetal (e.g., di-C_{1-6} alkyl acetal and the like) and the like can be mentioned.

The removing method of these protecting groups may be carried out by methods known per se, for example, the methods described in Protective Groups in Organic Synthesis, published by John Wiley and Sons, 1980, and the like. For example, employed are the methods using acids, bases, ultraviolet ray, hydrazine, phenylhydrazine, sodium N-methyldithiocarbamate, tetrabutylammonium fluoride, palladium acetate, trialkylsilyl halide (e.g., trimethylsilyl iodide, trimethylsilyl bromide, etc.), etc.; and reduction method, and the like.

When the starting compound can form a salt in each of the aforementioned reactions, the compound may be used in the form of a salt. As such salt, for example, those exemplified as the salt of the compound represented by the formula (I) can be used.

Where the compound of the present invention includes optical isomers, stereoisomers, regioisomers and rotational isomers, those are also encompassed in the compound of the present invention, and can be obtained as a single compound by synthetic methods and separation methods known per se. For

example, when optical isomers of the compound of the present invention exist, optical isomers resolved from the compound are also encompassed in the compound of the present invention.

The optical isomers can be produced by a method known per se. Concretely, an optically active isomer can be obtained using an optically active synthetic intermediate or by optical resolution of a final racemate by a conventional method.

For optical resolution, a method known per se, such as a fractional recrystallization method, a chiral column method, a diastereomer method, and the like can be used.

1) Fractional Recrystallization Method

The method which comprises allowing a racemate and an optically-active compound (e.g., (+)-mandelic acid, (-)-mandelic acid, (+)-tartaric acid, (-)-tartaric acid, (+)-1-phenethylamine, (-)-1-phenethylamine, cinchonine, (-)-cinchonidine, brucine, etc.) to form a salt, which is then separated through fractional recrystallization method, followed by, when desired, subjecting the salt to a neutralization step to give a free optical isomer.

2) Chiral Column Method

The method of separating by applying a racemate or a salt thereof, to a column for fractionating optical isomers (chiral column). In the case of, for example, liquid column chromatography, the optical isomers are separated by applying a mixture of optical isomers to a chiral column, such as ENANTIO-OVM (manufactured by Tosoh Corp.), CHIRAL SERIES (manufactured by Daicel Co.), etc., and developing with water, various buffers (e.g., phosphate buffer) and organic solvents (e.g., ethanol, methanol, isopropanol, acetonitrile, trifluoroacetic acid, diethylamine, etc.), singly or as a suitable mixture of them. In the case of, for example, gas chromatography, a chiral column such as CP-Chirasil-DeX CB (manufactured by GL Science Co.), etc. is used for separation.

3) Diastereomer Method

The method that a racemic mixture is chemically reacted with an optically-active reagent to give a mixture of diastereomer, which is subjected to an ordinary separation means (e.g., fractional recrystallization, chromatography, etc.) to give a single compound, which is then subjected to a chemical treatment (e.g., hydrolysis reaction etc.) to separate the optically-active reagent site from the compound to give an optical isomer. For example, where compound of the present invention has a hydroxy or a primary or secondary amino in the molecule, the compound and an optically-active organic acid (e.g., MTPA [α-methoxy-α-(trifluoromethyl)phenyl-acetic acid], (-)-menthoxyacetic acid, etc.) or the like are subjected to condensation reaction to give the respectively corresponding ester or amide diastereomer. On the other hand, where compound of the present invention has a carboxylic acid group, the compound and an optically-active amine or alcohol reagent are subjected to condensation reaction to give an amide or ester diastereomer. The separated diastereomer is then subjected to acidic or basic hydrolysis reaction, through which it is converted into the optical isomer of the original compound.

Best Mode for Practicing the Invention

The present invention is explained in detail in the following by referring to Reference Examples, Examples, Experimental Examples and Formulation Examples, which are not to be construed as limitative.

In the following Reference Examples and Examples, "%" means percent by weight unless specifically indicated. In addition, room temperature means a temperature of 1-30°C.

In Reference Examples and Examples, HPLC was measured under the following conditions.

measurement tool: LC-10Avp system, Shimadzu Seisakusho

column: CAPSEL PAK C18UG120 S-3 μm, 2.0 X 50 mm

solvent:

Solution A; 0.1% triflu roacetic acid-containing water,

Solution B; 0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile

gradient cycle: 0.00 min (Solution A/Solution B = 90/10), 4.00 min (Solution A/Solution B = 5/95), 5.50 min (Solution A/Solution B = 5/95), 5.51 min (Solution A/Solution B = 90/10), 8.00 min (Solution A/Solution B = 90/10)

injection amount: 2 μl, flow rate:0.5 ml/min, detection method: UV 220 nm

In Reference Examples and Examples, mass spectrum (MS) was measured under the following conditions.

measurement tool: Micromass Ltd., platform II, Waters Corporation ZQ, or Waters Corporation ZMD

ionization method: Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) or Electron Spray Ionization (ESI)

preparative HPLC apparatus: Gilson, Inc., high through-put purification system

column: YMC Combiprep ODS-A S-5 μm, 20 X 50 mm

solvent:

Solution A; 0.1% trifluoroacetic acid-containing water,

Solution B; 0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile

gradient cycle: 0.00 min (Solution A/Solution B = 90/10), 1.20 min (Solution A/Solution B = 90/10), 4.75 min (Solution A/Solution B = 0/100), 7.30 min (Solution A/Solution B = 0/100), 7.40 min (Solution A/Solution B = 90/10), 7.50 min (Solution A/Solution B = 90/10)

flow rate: 25 ml/min, detection method: UV 220nm

Reference Example 1

A mixture of ethyl 4-fluorobenzoylacetate (20.0 g) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (24.5 g) was stirred for 1 hr. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, and methylhydrazine (9.3 g) and ethanol (100 mL) were added. The mixture was stirred for 3 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, poured

into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give a yellow oil (20.1 g). This yellow oil was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and lithium aluminum hydride (3.26 g) was carefully added at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 hr. Sodium sulfate decahydrate (38 g) was carefully added to the reaction mixture and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. and filtered. The filtrate was concentrated to give 15.1 g of a yellow oil. From this yellow oil, 14.0 g thereof was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL) and activated manganese dioxide (50 g) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (4.25 g) as colorless crystals from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1, v/v).
NMR($CDCl_3$)δ: 3.81(3H, s), 7.2-7.3(2H, m), 7.35-7.45(2H, m), 8.03(1H, s), 9.60(1H, s).

From the fraction eluted after the aforementioned compound, 3-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (3.60 g) was obtained as colorless crystals.
NMR($CDCl_3$)δ: 3.99 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.90 (1H, s).

Using known β-keto ester (including commercially available products) as a starting material and in the similar manner as in Reference Example 1, the compounds described in Reference Examples 2-13 and 16 were produced.

Reference Example 2

5-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde
yield: 41%. Colorless prism crystals. melting point: 82-83°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 3

5-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 28%. Colorless prism crystals. melting point: 78-80°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 4

5-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 25%. Colorless prism crystals. melting point: 91-92°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 5

5-(4-Bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 36%. Colorless solid.

NMR($CDCl_3$)δ: 3.82 (3H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.7-7.75 (2H, m), 8.05 (1H, s), 9.62 (1H, s).

Reference Example 6

1-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 31%. Colorless prism crystals. melting point: 66-67°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 7

5-(2-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 48%. Pale-yellow oil.

H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.80 (3H, s), 7.25-7.4 (3H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 8.06 (1H, s), 9.61 (1H, s).

Reference Example 8

5-(3-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 20%. Colorless prism crystals. melting point: 115-116°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 9

1-Methyl-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 33%. Colorless prism crystals. melting point: 55-56°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 10

1-Methyl-5-(1-naphthyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 60%. Colorless prism crystals. melting point: 95-97°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 11

1-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 34%. Colorless prism crystals. melting point: 100-101°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 12

5-(2-Furyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 37%. Colorless prism crystals. melting point: 121-122°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 13

1-Ethyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 24%. Pale-yellow oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.42 (3H, t, J = 7 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.06 (1H, s), 9.58 (1H, s).

Reference Example 14

A mixture of ethyl 4-fluorobenzoylacetate (10.0 g) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (8.54 g) was stirred for 1 hr. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, and benzylhydrazine - oxalate (15.2 g) and ethanol (100 mL) were added. The mixture was stirred for 3 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give a mixture (11.83 g) of ethyl 1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate and ethyl 1-benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.17 (3Hx0.7, t, J=7.2 Hz), 1.26 (3Hx0.3, t, J=7.2 Hz), 4.10-4.28 (2H, m); 5.17 (2Hx0.7, s), 5.32 (2Hx0.3, s), 6.94-7.82 (9H, m), 7.90 (1Hx0.3, s); 8.05 (1Hx0.7, s).

This mixture (11.83 g) was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL), lithium aluminum hydride (1.38 g) was added carefully at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr. A 1N aqueous

83

sodium hydroxide solution was added carefully to the reaction mixture until a solid ceased to precipitate. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. and filtered. The filtrate was concentrated to give 10.29 g of a yellow oil. This yellow oil was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL), activated manganese dioxide (30 g) was added and the mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give a mixture (7.8 g, yield 59%) of 1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde and 1-benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-2:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 5.24 (2Hx0.7, s), 5.35 (2Hx0.3, s), 6.98-7.80 (9H, m), 7.92 (1Hx0.3, s), 8.11 (1Hx0.7, s), 9.59 (1Hx0.7, s), 9.87 (1Hx0.3, s).

Reference Example 15

A mixture of 4-fluoro-N-methylbenzohydrazide (5.0 g), ethyl acetoacetate (4.84 g) and ethanol (140 ml) was stirred for 14 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give an oil from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v). This oil was dissolved in ethanol (50 ml), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.5 ml) was added, and the mixture was stirred for 4 hrs. with heating under reflux. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give ethyl 5-(4-fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (3.41 g, yield 44%) as colorless crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.11 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.50 (3H, s), 3.63 (3H, s),

4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.26-7.38 (2H, m).

Ethyl 5-(4-fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (3.25 g) was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL), lithium aluminum hydride (0.47 g) was added carefully at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. A 2N aqueous sodium hydroxide solution was carefully added to the reaction mixture until a solid ceased to precipitate, and after stirring at room temperature for 30 min., the mixture was filtered. The filtrate was concentrated to give 2.59 g of a pale-yellow oil. This pale-yellow oil was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL), and activated manganese dioxide (20 g) was added. The mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel c lumn chromatography to give 5-(4-fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (1.63 g, yield 61%) as a colorless powder from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point: 130-131°C.

Reference Example 16

5-Cyclohexyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

yield: 36%. Colorless prism crystals. melting point: 83-84°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 17-1

A mixture of 4-fluoroaniline (11.1 g), ethyl formate (25.0 g) and ethanol (150 ml) was stirred at 65°C for 2 hrs. Toluenesulfonylmethyl isocyanide (23.4 g) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred for 2 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated and poured into water. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried to give ethyl 1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazole-5-carboxylate (19.8 g, 85%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point: 114-115°C.

Reference Example 17-2

To a solution of ethyl 1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazole-5-carboxylate (9.37 g) in tetrahydrofuran (100 ml) was added dropwise diisobutylaluminum hydride (1.5 mol/l toluene solution, 60 ml) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 hr., sodium sulfate decahydrate (13.0 g) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was filtered, and the organic layer was concentrated to give [1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]methanol (4.10 g, 53%) as crystals. Recrystallization thereof from ethyl acetate-isopropyl ether gave pale-yellow prism crystals. melting point: 96-98°C.

Reference Example 17-3

A mixture of [1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]methanol (2.50 g), activated manganese dioxide (10 g) and tetrahydrofuran (150 ml) was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction mixture was filtered, and the organic layer was concentrated to give 1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazole-5-carbaldehyde (2.20 g, 89%) as crystals. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point: 131-133°C.

Reference Example 18

A mixture of 4'-fluoropropiophenone (7.50 g), p-toluenesulfonyl hydrazide (9.30 g), ethanol (100 ml) and acetic acid (1 ml) was stirred for 1 hr. with heating under reflux. The reaction mixture was cooled to room temperature and the precipitated solids were collected by filtration and dried to give N'-[1-(4-fluorophenyl)propylidene]-4-methylbenzenesulfonohydrazide (12.0 g, yield 73%) as white crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.09 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.42 (3H, s), 2.58 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55-7.65 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, broad s).

N'-[1-(4-Fluorophenyl)propylidene]-4-

methylbenzenesulfonohydrazide (12.0 g) was dissolved in thionyl chloride (30 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into a 1N aqueous sodium hydroxide solution. The precipitated solids wer collected by filtration, washed with water and dried with airflow to give 4-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1,2,3-thiadiazole (6.19 g, 65%) as a yellow solid.

NMR($CDCl_3$)δ: 2.71 (3H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.7-7.8(2H, m).

A mixture of 4-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1,2,3-thiadiazole (6.19 g), N-bromosuccinimide (12.4 g), 2,2'-azobis(isobutyronitrile) (100 mg) and carbon tetrachloride (100 ml) was stirred for 6 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. Sodium acetate (30 g) and acetic acid (100 ml) were added to the residue and the mixture was stirred for 12 hrs. with heating under reflux. 6N Hydrochloric acid (50 ml) was added and the mixture was further stirred for 1 hr. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, poured into a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazole-5-carbaldehyde (360 mg, yield 5.4%) as pale-yellow crystals from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 7.25-7.35 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 10.11 (1H, s).

Reference Example 19

A mixture of ethyl diethoxyacetate (17.6 g), hydrazine monohydrate (5.50 g) and ethanol (100 ml) was stirred for 6 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, and the residue was dissolved in ethanol (50 ml). 4-Fluorophenyl isothiocyanate (15.3 g) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. A 2N aqueous sodium

hydroxide solution (200 ml) was added and the mixture was stirred for 90 min. with heating under reflux. The reaction mixture was poured into a 6N aqueous hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give 5-(diethoxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (29.3 g, yield: 99%) as a yellow oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.13 (6H,t, J = 7Hz), 3.45-3.5 (2H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 5.29 (1H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 11.21 (1H, broad s).

A 3.5N aqueous nitric acid solution (containing 0.3% of sodium nitrite) was added to 5-(diethoxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (25.7 g) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous sodium carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give a yellow oil (19.0 g). This yellow oil was dissolved in a 10% aqueous sulfuric acid solution (100 ml), heated to 70-75°C and stirred for 2 hrs. The reaction mixture was poured into a 10% aqueous disodium hydrogen phosphate solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give 4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-carbaldehyde (7.25 g, 43%) as yellow crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4(2H, m), 8.38(1H, s), 10.14(1H, s).

Reference Example 20

A mixture of methyl 4-fluorobenzoylacetate (3.92 g), p-toluenesulfonyl azide (4.00 g), triethylamine (2.02 g) and acetonitrile (30 ml) was stirred at 0°C for 1 hr. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate.

The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give a yellow oil. The Lawesson's reagent (8.10 g) and tetrahydrofuran (50 ml) were added to this yellow oil and the mixture was heated under reflux for 16 hrs. The reaction mixture was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 5-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazole-4-carboxylate (1.95 g, yield 41%) as colorless crystals from a fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:3, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 3.99 (3H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.55-7.6 (2H, m).

Diisobutylaluminum hydride (1.5N toluene solution, 10 ml) was added to a solution of methyl 5-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazole-4-carboxylate (1.19 g) in tetrahydrofuran (30 ml) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr. The reaction mixture was poured into an aqueous dilute hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give [5-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-4-yl]methanol (0.80 g, yield 76%) as a yellow oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 5.05 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.55-7.6 (2H, m).

[5-(4-Fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-4-yl]methanol (0.75 g) was dissolved in tetrahydrofuran (30 ml) and activated manganese dioxide (3 g) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 hrs. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. Ethyl diethylphosphonoacetate (0.50 g) and N,N-dimethylformamide (10 ml) were added to the residue. To this mixture was added sodium hydride (60% in oil, 80 mg) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr. The reaction mixture was poured into an aqueous dilute hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brin , dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give a yellow oil. A 6N aqueous hydrochloric acid solution (10 ml) and acetic acid (5 ml) were added to this yellow oil and the

mixture was stirred for 3 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, poured into water, and the precipitated solids were filtered, washed with water and dried to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-4-yl]acrylic acid (190 mg, yield: 21%) as pale-yellow crystals.

NMR(DMSO-d_6)δ: 6.98(1H, d, J = 15.5Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 12.67 (1H, broad s).

Reference Example 21

A mixture of 5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (350 mg), sodium hydride (60% in oil, 120 mg), ethyl diethylphosphonoacetate (673 mg) and N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into water, and the precipitated solids were collected by filtration. After drying with airflow, the solids were dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (10 ml) and ethanol (10 ml). A 1N aqueous sodium hydroxide solution (5 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. The reaction mixture was poured into a 10% aqueous citric acid solution and the precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried with airflow to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (354 mg, 84%) as crystals. Recrystallization thereof from methanol-isopropyl ether gave colorless prism crystals. melting point: 212-213°C.

In the similar manner as in Reference Examples 21, the compounds described in Reference Examples 22-31, 33-35, 37 and 40 were produced.

Reference Example 22

(2E)-3-[5-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 28%. Colorless prism crystals. melting point: 190-192°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 23

(2E)-3-[5-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 68%. Colorless prism crystals. melting point: 185-187°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 24

(2E)-3-[5-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 59%. Colorless prism crystals. melting point: 237-239°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 25

(2E)-3-(1-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylic acid

yield: 70%. Colorless prism crystals. melting point: 215-216°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 26

(2E)-3-(1-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}acrylic acid

yield: 73%. Colorless prism crystals. melting point: 195-196°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 27

(2E)-3-[5-(2-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 30%. Colorless prism crystals. melting point: 186-187°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 28

(2E)-3-[5-(3-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 38%. Colorless prism crystals. melting point: 191-192°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 29

(2E)-3-[5-(4-Bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 46%. Colorless prism crystals. melting point: 246-247°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 30

(2E)-3-[1-Methyl-5-(1-naphthyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 53%. Colorless prism crystals. melting point: 216-217°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 31

(2E)-3-[1-Methyl-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 43%. Colorless prism crystals. melting point: 221-222°C

(recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 32

A mixture of the mixture (3.9 g) of 1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde and 1-benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde produced in Reference Example 14, sodium hydride (60% in oil, 667 mg), ethyl diethylphosphonoacetate (3.43 g) and N,N-dimethylformamide (30 ml) was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give a mixture (4.0 g, 82%) of ethyl (2E)-3-[1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylate and ethyl (2E)-3-[1-benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylate.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.20-1.30 (3H, m), 4.08-4.24 (2H, m), 5.20 (2Hx0.7, s), 5.33 (2Hx0.3, s), 6.08 (1Hx0.3, d, J=16.2 Hz), 6.16 (1Hx0.7, d, J=15.9 Hz), 6.96-7.60 (10H, m), 7.62 (1Hx0.3, s), 7.88 (1Hx0.7, s).

Reference Example 33

(2E)-3-[1-Ethyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 62%. Colorless prism crystals. melting point: 160-161°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 34

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid

yield: 63%. Colorless prism crystals. melting point: 208-209°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 35

(2E)-3-(5-Cyclohexyl-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylic acid

yield: 85%. Colorless prism crystals. melting point: 160°C (decomposition) (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 36

A mixture of the mixture (4.0 g) of ethyl (2E)-3-[1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylate and ethyl

(2E)-3-[1-benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylate produced in Reference Example 32, a 2N aqueous sodium hydroxide solution (11 ml) and methanol (20 ml) was stirred at 60°C for 14 hrs. 1N Hydrochloric acid (22 ml) was poured into the reaction mixture. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water and isopropyl ether and dried with airflow to give a mixture (3.5 g, 95%) of (2E)-3-[1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid and (2E)-3-[1-benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid as a powder. NMR($CDCl_3$)δ: 5.25 (2Hx0.7, s), 5.38 (2Hx0.3, s), 6.23 (1Hx0.3, d, J=15.6 Hz), 6.25 (1Hx0.7, d, J=15.9 Hz), 6.90-7.60 (10H, m), 8.16 (1Hx0.7, s), 8.51 (1Hx0.3, s).

Reference Example 37

(2E)-3-[5-(2-Furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid yield: 63%. Colorless prism crystals. melting point: 203-204°C (recrystallized from methanol-diisopropyl ether).

Reference Example 38

Potassium bis(trimethylsilyl)amide (20% toluene solution, 1.0 g) was added to a mixture of bis(2,2,2-trifluoroethyl) (methoxycarbonylmethyl) phosphonate (318 mg), 18-crown-6 (1.32 g) and tetrahydrofuran (20 mL) at -78°C. Then 5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (216 mg) was added and the mixture was stirred at -78°C for 4 hrs. Aqueous ammonium chloride was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. Methanol (5 mL) and a 1N aqueous sodium hydroxide solution (5 mL) were added to the residue and the mixture was stirred at 60°C for 1 hr. The reaction mixture was concentrated, 1N hydrochloric acid was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed succ ssively with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl

98

acetate-hexane gave (2Z)-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid as crystals (77 mg, yield 30%). melting point: 205-206°C.

Reference Example 39

A mixture of methyl (2Z)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylate (300 mg), methanol (5 mL) and a 1N aqueous sodium hydroxide solution (5 mL) was stirred at 60°C for 30 min. 1N Hydrochloric acid was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave (2Z)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid as crystals (220 mg, yield 78%). melting point: 205-206°C.

Reference Example 40

(2E)-3-[1-(4-Fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]acrylic acid yield: 85%. Colorless crystals. melting point: decomposed at 250°C.

NMR(DMSO-d_6)δ: 6.17 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.16 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.35-7.6 (4H, m), 7.76 (1H, broad, s), 8.02 (1H, broad, s), 12.35 (1H, broad, s).

Reference Example 41

A mixture of 4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-carbaldehyde (3.83 g), ethyl diethylphosphonoacetate (5.60 g), sodium hydride (60% in oil, 0.88 g) and tetrahydrofuran (130 ml) was stirred at 0°C for 1 hr. The reaction mixture was poured into an aqueous dilute hydrochloric acid solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was dissolved in a 6N aqueous hydrochloric acid solution (100 ml) and stirred for 2 hrs. with heating under reflux. Disodium hydrogen phosphate was added to neutralize the reaction mixture. The precipitated solids were collected by filtration, washed with

water and dried to give (2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]acrylic acid (3.60 g, yield 76%) as pale-yellow crystals. melting point: 226-229°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 42

Sodium hydride (60% in oil, 60 mg) was added to a mixture of 4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carbaldehyde (168 mg), ethyl diethylphosphonoacetate (400 mg) and N,N-dimethylformamide (3 ml) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. The reaction mixture was poured into a 1N aqueous hydrochloric acid solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was concentrated and the residue was dissolved in a mixture of 6N hydrochloric acid (18 ml) and acetic acid (2 ml). The mixture was stirred for 1 hr. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated and poured into water. 1N Sodium hydroxide was added for neutralization. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water, and dried to give (2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]acrylic acid (159 mg, 78%) as colorless crystals.

NMR(DMSO-d_6)δ: 3.99 (3H, s), 6.17 (1H, d, J = 16Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 16Hz), 7.61 (1H, s).

Reference Example 43

According to the method exemplified in Reference Example 42, (2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]acrylic acid was synthesized from 4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde. yield: 56%. Colorless crystals.

NMR(DMSO-d_6)δ: 3.91 (3H, s), 6.38 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.95 (1H, s).

Reference Example 44

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (0.80 g), 5% palladium-carbon (0.30 g), tetrahydrofuran (10 ml) and ethanol (10 ml) was stirred at

49

room temperature for 6 hrs. in a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure. Palladium-carbon was filtered off and the filtrate was concentrated to give 3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propionic acid (0.78 g, yield 97%) as a colorless solid.

NMR($CDCl_3$)δ: 2.50 (2H, t, J = 7Hz), 2.69 (2H, t, J = 7Hz), 3.71 (3H, s), 7.1-7.25 (2H, m), 7.25-7.3 (2H, m), 7.42 (1H, s).

Reference Example 45

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)ethanethioamide (1.50 g), 1-bromo-2-butanone (1.27 g) and ethanol (50 mL) was heated under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated, and ethyl acetate was added to the residue. The mixture was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography, and 4-ethyl-2-(4-nitrobenzyl)-1,3-thiazole was obtained as a brown oil (1.59 g, yield 84%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (7:1-4:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.80 (2H, qd, J=7.6, 1.0 Hz), 4.41 (2H, s), 6.80 (1H, t, J=1.0 Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 8.15-8.22 (2H, m).

Reference Example 46

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)ethanethioamide (1.50 g), ethyl bromopyruvate (1.64 g) and ethanol (50 mL) was heated under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated, and ethyl acetate was added to the residue. The mixture was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography, and ethyl 2-(4-nitrobenzyl)-1,3-thiazole-4-carboxylate was obtained as pale-yellow crystals (1.79 g, yield 81%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:

122-123°C.

Reference Example 47

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)ethanethioamide (0.50 g), 1-bromo-2-propanone (0.43 g) and ethanol (20 mL) was heated under reflux for 1 hr. The reaction mixture was concentrated, and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography, and 4-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-1,3-thiazole was obtained as pale-yellow crystals (0.37 g, yield 63%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:81-82°C.

Reference Example 48

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)ethanethioamide (0.80 g), chloroacetaldehyde (40% aqueous solution, 2.88 g) and ethanol (20 mL) was heated under reflux for 15 hrs. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography, and 2-(4-nitrobenzyl)-1,3-thiazole was obtained as an orange oil (0.35 g, yield 39%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-2:1, v/v). NMR($CDCl_3$)δ: 4.45 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.16-8.23 (2H, m).

Reference Example 49

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)acetohydrazide (2.50 g), triethyl orthoformate (5.69 g), methanesulfonic acid (0.25 g) and tetrahydrofuran (50 mL) was heated under reflux for 1 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The mixture was washed successively with saturated aqueous sodium

90

hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography, and 2-(4-nitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazole was obtained as pale-yellow crystals (1.92 g, yield 73%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:104-105°C.

Reference Example 50

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)acetohydrazide (7.0 g), trimethyl orthobutyrate (16.01 g), methanesulfonic acid (0.69 g) and tetrahydrofuran (200 mL) was heated under reflux for 2 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography, and 2-(4-nitrobenzyl)-5-propyl-1,3,4-oxadiazole was obtained as a colorless oil (7.73 g, yield 87%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2-1:2, v/v). NMR($CDCl_3$)δ: 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.69-1.89 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.28 (2H, s), 7.47-7.53 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m).

Reference Example 51

A mixture of 4-nitrobenzaldehyde (15.1 g), 1,3-thiazolidine-2,4-dione (11.70 g), piperidine (1.70 g) and ethanol (300 mL) was heated under reflux for 24 hrs. The reaction mixture was concentrated. The obtained residue was washed with ethanol to give 5-(4-nitrobenzylidene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione as yellow crystals (14.8 g, yield 59%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:272-273°C.

Reference Example 52

To a mixture of 5-(4-nitrobenzylidene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione (4.0 g) and N,N-dimethylformamide (100 mL) was added

sodium hydride (60% in oil, 0.7 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. and iodomethane (6.81 g) was added to the reaction mixture. The mixture was further stirred at room temperature for 15 hrs. Water was added to the reaction mixture and the precipitated crystals were collected by filtration to give 3-methyl-5-(4-nitrobenzylidene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione as yellow crystals (4.02 g, yield 95%). Recrystallization thereof from tetrahydrofuran-hexane gave yellow prism crystals. melting point:233-234°C.

Reference Example 53

To a mixture of 5-(4-nitrobenzylidene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione (3.50 g) and N,N-dimethylformamide (100 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 0.62 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. and iodoethane (6.55 g) was added to the reaction mixture. The mixture was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was added to the reaction mixture and the precipitated crystals were collected by filtration to give 3-ethyl-5-(4-nitrobenzylidene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione as yellow crystals (3.81 g, yield 98%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave yellow prism crystals. melting point:217-218°C.

Reference Example 54

A mixture of 3-methyl-5-(4-nitrobenzylidene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione (1.0 g), 5% palladium carbon (1.0 g) and tetrahydrofuran (150 mL) was subjected to catalytic reduction under hydrogen pressure of 5.0 $kgf \cdot cm^{-2}$. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated to give 5-(4-aminobenzyl)-3-methyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione as colorless crystals (0.71 g, yield 79%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:91-92°C.

Reference Example 55

A mixture of 3-ethyl-5-(4-nitrobenzylidene)-1,3-

thiazolidine-2,4-dione (3.60 g), 5% palladium carbon (5.0 g) and tetrahydrofuran (300 mL) was subjected to catalytic reduction under hydrogen pressure of 5.0 $kgf \cdot cm^{-2}$. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography, and 5-(4-aminobenzyl)-3-ethyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione was obtained as yellow crystals (3.05 g, yield 94%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave yellow prism crystals. melting point:103-104°C.

Reference Example 56

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)acetohydrazide (0.50 g), ethyl chlorocarbonate (0.34 g) and N,N-dimethylacetamide (10 mL) was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give colorless crystals. A mixture of the obtained crystals, diphosphorus pentaoxide (1.50 g), hexamethyldisiloxane (2.96 g) and 1,2-dichlorobenzene (10 mL) was stirred at 160°C for 2 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give 5-(4-nitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one as pale-yellow crystals (0.29 g, yield 50%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:170-171°C.

Reference Example 57

To a mixture of 3-(4-nitrophenyl)propionic acid (3.00 g), 4-methylmorpholine (2.02 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was added dropwise isobutyl chlorocarbonate (2.95 g) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hr., and insoluble

materials were filtered off. The filtrate was added to a mixture of hydrazine hydrate (3.85 g) and tetrahydrofuran (100 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hr. and saturated aqueous ammonium chloride was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. A mixture of the obtained residue, triethyl orthopropionate (8.14 g), methanesulfonic acid (0.30 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was heated under reflux for 1 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-ethyl-5-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazole as colorless crystals (2.28 g, yield 60%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:2, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:65-66°C.

Reference Example 58

To a mixture of 3-(4-nitrophenyl)propionic acid (3.00 g), 4-methylmorpholine (2.02 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was added dropwise isobutyl chlorocarbonate (2.95 g) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hr. and insoluble materials were filtered off. The filtrate was added to a mixture of hydrazine hydrate (3.85 g) and tetrahydrofuran (100 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hr. and saturated aqueous ammonium chloride was added to the reaction mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. A mixture of the obtained residue, triethyl orthoformate (6.84 g), methanesulfonic acid (0.30 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was heated under reflux for 1 hr. The reaction mixture was diluted

with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazole as colorless crystals (2.70 g, yield 80%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:2, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:93-94°C.

Reference Example 59

A mixture of 4-chloromethyl-1,3-oxazole hydrochloride (5.16 g), potassium carbonate (4.19 g), water (60 mL) and ethyl acetate (60 mL) was stirred for 15 min. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. A mixture of the obtained residue, triphenylphosphine (7.95 g) and acetonitrile (200 mL) was heated under reflux for 15 hrs. The reaction mixture was cooled and the precipitated crystals were washed with diethyl ether to give [(1,3-oxazol-4-yl)methyl]triphenylphosphonium chloride as colorless crystals (8.11 g, yield 68%). melting point:268-270°C.

Reference Example 60

A mixture of 4-chloromethyl-2-ethyl-1,3-oxazole (4.87 g), triphenylphosphine (7.89 g) and acetonitrile (100 mL) was heated under reflux for 15 hrs. The reaction mixture was concentrated, and the obtained crystals were washed with diethyl ether to give [(2-ethyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]triphenylphosphonium chloride as colorless crystals (10.02 g, yield 79%). Recrystallization thereof from acetonitrile-diethyl ether gave colorless prism crystals. melting point:222-223°C.

Reference Example 61

A mixture of 4-nitrobenzaldehyde (0.42 g), potassium carbonate (0.58 g), [(1,3-oxazol-4-yl)methyl]triphenylphosphonium chloride (1.65 g) and N,N-

dimethylformamide (20 mL) was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give yellow crystals from a fraction eluted with hexane-tetrahydrofuran (1:1, v/v). The obtained crystals, 5% palladium carbon (1.00 g) and tetrahydrofuran (50 mL) were subjected to catalytic reduction under a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]aniline as colorless crystals (0.27 g, yield 47%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:69-70°C.

Reference Example 62

A mixture of 4-nitrobenzaldehyde (1.0 g), potassium carbonate (1.37 g), [(2-ethyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]triphenylphosphonium chloride (4.20 g) and N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred at room temperature for 40 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give a yellow oil from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-2:1, v/v). The obtained oil, 5% palladium carbon (2.00 g) and tetrahydrofuran (200 mL) were subjected to catalytic reduction under hydrogen atmosphere at atmospheric pressure. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-[2-(2-ethyl-1, 3-thiazol-4-yl)ethyl]aniline as a brown

oil (1.11 g, yield 73%) from a fraction eluted with hexane–ethyl acetate (2:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.84-3.08 (6H, m), 3.56 (2H, brs), 6.59-6.66 (3H, m), 6.95-7.00 (2H, m).

Reference Example 63

A mixture of 5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (1.0 g), malonic acid (0.67 g), piperidine (0.54 g) and bis(2-methoxyethyl) ether (10 mL) was stirred at 110°C for 6 hrs. Water and 1N hydrochloric acid were added to acidify the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid as colorless crystals (0.12 g, yield 10%) from a fraction eluted with hexane–ethyl acetate (1:9, v/v). Recrystallization thereof from acetone–diisopropyl ether gave colorless prism crystals. melting point:276-277°C.

Reference Example 64

To a mixture of 3-(4-nitrophenyl)propionic acid (13.45 g), N,N-dimethylformamide (0.1 mL) and tetrahydrofuran (300 mL) was added dropwise oxalyl chloride (10.5 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. and concentrated. The obtained residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL) and added dropwise to a mixture of 25% aqueous ammonia (100 mL) and tetrahydrofuran (100 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give 3-(4-nitrophenyl)propanamide as colorless crystals (11.80 g, yield 88%). Recrystallization thereof from ethyl acetate–hexane gave colorless prism crystals. melting point:177-178°C.

Reference Example 65

A mixture of 3-(4-nitrophenyl)propanamide (0.50 g), 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide (0.81 g) and pyridine (5 mL) was stirred at 50°C for 15 hrs. Th reaction mixture was concentrated, and 1N hydrochloric acid was added to the obtained residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 3-(4-nitrophenyl)propanethioamide as colorless crystals (0.40 g, yield 73%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:157-158°C.

Reference Example 66

A mixture of 3-(4-nitrophenyl)propanethioamide (1.0 g), chloroacetaldehyde (40% aqueous solution, 2.83 g) and tert-butanol (20 mL) was heated under reflux for 2 hrs. The reaction mixture was concentrated, and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-1,3-thiazole as pale-yellow crystals (0.31 g, yield 28%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:92-93°C.

Reference Example 67

A mixture of 3-(4-nitrophenyl)propanethioamide (1.25 g), 1-bromo-2-butanone (0.98 g) and tert-butanol (30 mL) was heated under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated, and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over

anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-ethyl-2-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-1,3-thiazole as a yellow oil (1.48 g, yield 95%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-2:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.78 (2H, qd, J=7.6, 1.0 Hz), 3.17-3.37 (4H, m), 6.73 (1H, t, J=1.0 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 8.10-8.18 (2H, m).

Reference Example 68

A mixture of 4-nitrophenol (3.92 g), 4-chloromethyl-1,3-thiazole hydrochloride (4.0 g), potassium carbonate (8.13 g) and N,N-dimethylformamide (100 mL) was stirred at room temperature for 40 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give 4-[(4-nitrophenoxy)methyl]-1,3-thiazole as colorless crystals (3.38 g, yield 61%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:175-176°C.

Reference Example 69

A mixture of 4-nitrophenol (5.48 g), 4-chloromethyl-2-ethyl-1,3-thiazole (7.40 g), potassium carbonate (5.45 g) and N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 1N aqueous sodium hydroxide solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-ethyl-4-[(4-nitrophenoxy)methyl]-1,3-thiazole as colorless crystals (3.60 g, yield 35%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:79-80°C.

Reference Example 70

To a mixture of 2-(4-nitrophenoxy)acetic acid (5.0 g), 4-methylmorpholine (3.34 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was added dropwise isobutyl chlorocarbonate (4.86 g) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr., and insoluble materials were filtered off. The filtrate was added dropwise to a mixture of hydrazine monohydrate (6.36 g) and tetrahydrofuran (50 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 2 hrs. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture and the precipitated crystals were collected by filtration to give 2-(4-nitrophenoxy)acetohydrazide as colorless crystals (1.30 g, yield 24%). Recrystallization thereof from tetrahydrofuran-hexane gave colorless prism crystals. melting point:191-192°C.

Reference Example 71

A mixture of 2-(4-nitrophenoxy)acetohydrazide (1.10 g), methanesulfonic acid (0.10 g), triethyl orthoformate (2.31 g) and tetrahydrofuran (50 mL) was heated under reflux for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-[(4-nitrophenoxy)methyl]-1,3,4-oxadiazole as colorless crystals (0.79 g, yield 69%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:125-126°C.

Reference Example 72

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)acetamide (15.0 g), 1-bromo-2-propanone (19.03 g), and N,N-dimethylformamide (2 mL) was stirred at 120°C for 3 hrs. Water, potassium carbonate and ethyl acetate were added to basify the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. Insoluble materials were filtered off, and the organic layer was separated. The

organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-1,3-oxazole as orange crystals (1.50 g, yield 8.2%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:67-68°C.

Reference Example 73

To a mixture of 2-(4-nitrophenoxy)acetohydrazide (1.57 g) and N,N-dimethylacetamide (50 mL) was added dropwise acetyl chloride (0.70 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. A mixture of the obtained residue, diphosphorus pentaoxide (1.76 g), hexamethyldisiloxane (4.03 g) and 1,2-dichlorobenzene (10 mL) was stirred at 140°C for 3 hrs. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-methyl-5-[(4-nitrophenoxy)methyl]-1,3,4-oxadiazole as colorless crystals (0.41 g, yield 56%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2-1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:105-106°C.

Reference Example 74

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)acetamide (14.6 g), 1-bromo-2-butanone (20.46 g) and N,N-dimethylformamide (2 mL) was stirred at 140°C for 2 hrs. Water, potassium carbonate and ethyl acetate were added to basify the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium

sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-ethyl-2-(4-nitrobenzyl)-1,3-oxazole as brown crystals (2.65 g, yield 14%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave brown prism crystals. melting point:58-59°C.

Reference Example 75

To a mixture of ethyl (4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}phenyl)acetate (0.30 g) and tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise 1 M methyl magnesium bromide (1 M tetrahydrofuran solution, 10 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. 1N Hydrochloric acid was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give benzyl 4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenylcarbamate as colorless crystals (0.17 g, yield 59%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-2:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:117-118°C.

Reference Example 76

To a mixture of ethyl (4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}phenyl)acetate (15.3 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was added dropwise 1 M ethyl magnesium bromide (1 M tetrahydrofuran solution, 500 g) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hrs. 1N Hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give benzyl 4-(2-ethyl-2-hydroxybutyl)phenylcarbamate as colorless crystals from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:1, v/v).

Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals (6.86 g, yield 43%). melting point:99-100°C.

Reference Example 77

A mixture of benzyl 4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenylcarbamate (8.60 g), 10% palladium carbon (9.0 g) and tetrahydrofuran (300 mL) was subjected to catalytic reduction under a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 1-(4-aminophenyl)-2-methylpropan-2-ol as colorless crystals (3.54 g, yield 75%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:107-108°C.

Reference Example 78

A mixture of benzyl 4-(2-ethyl-2-hydroxybutyl)phenylcarbamate (6.30 g), 10% palladium carbon (5.0 g) and tetrahydrofuran (150 mL) was subjected to catalytic reduction under a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated to give 3-(4-aminobenzyl)-3-pentanol as colorless crystals (3.51 g, yield 95%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:85-86°C.

Reference Example 79

To a mixture of hydroxylamine hydrochloride (21.5 g) and dimethyl sulfoxide (50 mL) was added dropwise 28% sodium methoxide methanol solution (59.6 g) at room temperature. A solution (50 mL) of (4-nitrophenyl)acetonitrile (10.0 g) in dimethyl sulfoxide was further added dropwise to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at 100°C for 3 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with

saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give N'-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethanimidamide as brown crystals (7.10 g, yield 59%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-diisopropyl ether gave brown prism crystals. melting point:170-171°C.

Reference Example 80

To a mixture of N'-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethanimidamide (2.38 g) and N,N-dimethylacetamide (30 mL) was added acetyl chloride (0.96 g) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. A mixture of obtained residue and xylene (100 mL) was heated under reflux for 24 hrs. The reaction mixture was concentrated and ethyl acetate was added to the obtained residue. The mixture was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 5-methyl-3-(4-nitrobenzyl)-1,2,4-oxadiazole as orange crystals (1.00 g, yield 37%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-3:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave orange prism crystals. melting point:66-67°C.

Reference Example 81

A mixture of 5-methyl-3-(4-nitrobenzyl)-1,2,4-oxadiazole (3.89 g), Lindlar catalyst (2.0 g) and tetrahydrofuran (200 mL) was subjected to catalytic reduction under a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]aniline as a brown oil (0.33 g, yield 10%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-2:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 2.52 (3H, s), 3.62 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 6.62-

6.66 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m).

Reference Example 82

A mixture of 1-bromo-3-(4-nitrophenyl)-2-propanone (0.50 g), propanethioamide (0.17 g) and ethanol (10 mL) was heated under reflux for 2 hrs. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-ethyl-4-(4-nitrobenzyl)-1,3-thiazole as a colorless oil (0.45 g, yield 96%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-4:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.02 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.19 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.40-7.44 (2H, m), 8.15-8.18 (2H, m).

Reference Example 83

To a mixture of N'-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethanimidamide (6.17 g) and N,N-dimethylacetamide (50 mL) was added propionyl chloride (3.22 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. Water was poured into the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. A mixture of the obtained residue and xylene (200 mL) was heated under reflux for 15 hrs. with azeotropic dehydration. The reaction mixture was concentrated and the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give 5-ethyl-3-(4-nitrobenzyl)-1,2,4-oxadiazole as brown crystals (4.40 g, yield 60%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-2:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:69-70°C.

Reference Example 84

A mixture of 5-ethyl-3-(4-nitrobenzyl)-1,2,4-oxadiazole (4.30 g), iron (reduced, 5.14 g), calcium chloride (0.20 g) and 80% ethanol (50 mL) was heated under reflux for 2 hrs.

Insoluble materials were filtered off, and the filtrate was concentrated. Water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel c lumn chromatography to give 4-[(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]aniline as an orange oil (2.73 g, yield 73%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:1, v/v).
NMR($CDCl_3$)δ: 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.86 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.62 (2H, brs), 3.93 (2H, s), 6.61-6.66 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m).

Reference Example 85

A mixture of 1-bromo-3-(4-nitrophenyl)-2-propanone (0.80 g), thioacetamide (0.23 g) and ethanol (20 mL) was heated under reflux for 2 hrs. The reaction mixture was concentrated, and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-methyl-4-(4-nitrobenzyl)-1,3-thiazole as pale-yellow crystals (0.58 g, yield 79%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-2:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:118-119°C.

Reference Example 86

To a mixture of 5-(4-nitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one (1.0 g), iodomethane (0.97 g) and N,N-dimethylformamide (30 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 0.20 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 3-methyl-5-(4-nitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one as colorless

crystals (0.75 g, yield 71%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-2:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:115-116°C.

Reference Example 87

To a mixture of 5-(4-nitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one (1.50 g), iodoethane (1.59 g) and N,N-dimethylformamide (50 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 0.30 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hrs. Water was poured into the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 3-ethyl-5-(4-nitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one as colorless crystals (0.99 g, yield 59%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-2:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:108-109°C.

Reference Example 88

To a mixture of 5-(4-nitrobenzyl)-1H-tetrazole (5.0 g) and N,N-dimethylformamide (200 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 1.17 g) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hr. and iodoethane (5.69 g) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 2 hrs. and water was poured into the reaction mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-ethyl-5-(4-nitrobenzyl)-2H-tetrazole as a brown oil (2.70 g, yield 48%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:2, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.63 (3H, t, J=7.5 Hz), 4.35 (2H, s), 4.63 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 8.16-8.20 (2H, m).

In addition, 1-ethyl-5-(4-nitrobenzyl)-1H-tetrazole was obtained as brown crystals (0.65 g, yield 11%) from a fraction sequentially eluted thereafter. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave brown prism crystals. melting point:104-105°C.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.44 (3H, t, J=7.4 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.40 (2H, s), 7.40-7.44 (2H, m), 8.20-8.24 (2H, m).

Reference Example 89

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)ethanethioamide (1.11 g), 2-chloro-3-butanone (0.75 g) and tert-butanol (50 mL) was heated under reflux for 4 days. The reaction mixture was concentrated, and water and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate were added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4,5-dimethyl-2-(4-nitrobenzyl)-1,3-thiazole as pale-yellow crystals (0.67 g, yield 47%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:93-94°C.

Reference Example 90

A mixture of 2-(4-nitrophenyl)ethanethioamide (7.0 g), 2-chloro-cyclohexanone (7.28 g) and tert-butanol (100 mL) was heated under reflux for 3 days. The reaction mixture was concentrated, and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 2-(4-nitrobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole as pale-brown crystals (6.58 g, yield 66%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals.

melting point:118-119°C.

Reference Example 91

2-(4-Nitrobenzyl)-5-propyl-1,3,4-oxadiazole (7.70 g), 5% palladium carbon (7.0 g) and tetrahydrofuran (200 mL) were subjected to catalytic reduction under a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-[(5-propyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]aniline as pale-yellow crystals (3.74 g, yield 55%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1-1:2, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:60-61°C.

In the similar manner as in Example 91, the compounds described in Examples 92-112 were produced.

Reference Example 92

5-(4-Aminobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one was obtained as colorless crystals (yield 75%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:267-268°C.

Reference Example 93

4-[2-(5-Ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl]aniline was obtained as a colorless oil (yield 97%).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6Hz), 2.92-3.11 (4H, m), 3.61 (2H, brs), 6.58-6.66 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m).

Reference Example 94

4-[2-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)ethyl]aniline was obtained as colorless crystals (yield 77%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:73-74°C.

Reference Example 95

4-[2-(4-Ethyl-1,3-thiazol-2-yl)ethyl]aniline was obtained as a brown oil (yield 96%).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.73-2.85 (2H, m), 2.93-3.07

(2H, m), 3.18-3.27 (2H, m), 3.58 (2H, brs), 6.59-6.71 (3H, m), 6.90-7.11 (2H, m).

Reference Example 96

4-(1,3-Thiazol-4-ylmethoxy)aniline was obtained as pale-yellow crystals (yield 78%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:114-115°C.

Reference Example 97

4-[(2-Ethyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]aniline was obtained as a brown oil (yield 83%).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.04 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.44 (2H, brs), 5.08 (2H, d, J=0.9 Hz), 6.60-6.65 (2H, m), 6.79-6.84 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=0.9 Hz).

Reference Example 98

4-(1,3,4-Oxadiazol-2-ylmethoxy)aniline was obtained as colorless crystals (yield 83%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:56-57°C.

Reference Example 99

4-[(4-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]aniline was obtained as colorless crystals (yield 80%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:84-85°C.

Reference Example 100

4-[(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxy]aniline was obtained as a colorless oil (yield 87%).

NMR($CDCl_3$)δ: 2.55 (3H, s), 3.49 (2H, brs), 5.13 (2H, s), 6.60-6.65 (2H, m), 6.80-6.86 (2H, m).

Reference Example 101

4-[(4-Ethyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]aniline was obtained as a colorless oil (yield 94%).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.63 (2H, brs), 3.96 (2H, s), 6.61-6.66 (2H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.23 (1H, s).

Reference Example 102

4-[(2-Ethyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]aniline was obtained as a colorless oil (yield 92%).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.01 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.59 (2H, brs), 3.98 (2H, s), 6.56 (1H, s), 6.62-6.67 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m).

Reference Example 103

{4-[(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]aniline was obtained as a colorless oil (yield 95%).

NMR($CDCl_3$)δ: 2.68 (3H, s), 3.59 (2H, brs), 3.97 (2H, s), 6.56 (1H, s), 6.63-6.67 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m).

Reference Example 104

5-(4-Aminobenzyl)-3-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one was obtained as colorless crystals (yield 71%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:88-89°C.

Reference Example 105

4-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl]aniline was obtained as pale-yellow crystals (yield 81%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:104-105°C.

Reference Example 106

4-[(2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl)methyl]aniline was obtained as a colorless oil (yield 94%).

NMR($CDCl_3$)δ: 3.61 (2H, brs), 4.11 (2H, s), 4.28 (3H, s), 6.62-6.65 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m).

Reference Example 107

4-[(1-Ethyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl]aniline was obtained as pale-yellow crystals (yield 78%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:94-95°C.

Reference Example 108

4-[(2-Ethyl-2H-tetrazol-5-yl)methyl]aniline was obtained as a colorless oil (yield 98%).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.60 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.61 (2H, brs), 4.12 (2H, s), 4.59 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.60-6.65 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m).

Reference Example 109

6-Amino-1,3-benzoxazol-2(3H)-one was obtained as colorless crystals (yield 96%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:205-207°C (decomposition).

Reference Example 110

4-(1,3-Benzoxazol-2-ylmethyl)aniline was obtained as colorless crystals (yield 78%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:105-106°C.

Reference Example 111

4-[(4,5-Dimethyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]aniline was obtained as colorless crystals (yield 82%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:91-92°C.

Reference Example 112

4-(4,5,6,7-Tetrahydro-1,3-benzothiazol-2-ylmethyl)aniline was obtained a pale-yellow crystals (yield 95%).
NMR($CDCl_3$)δ: 1.80-1.85 (4H, m), 2.64-2.76 (4H, m), 3.62 (2H, brs), 4.12 (2H, s), 6.62-6.66 (2H, m), 7.08-7.20 (2H, m).

Reference Example 113

A mixture of 4'-fluoroacetophenone (4.00 g), N,N-dimethylformamide dimethylacetal (4.48 g) and N,N-dimethylformamide (4 ml) was stirred at 110°C for 1 hr. The mixture was further stirred for 6 hrs. with removal of methanol at atmospheric pressure. After cooling to 25°C, ethyl acetate (48 ml) was added for dissolution. A solution separately prepared by dissolving p-toluenesulfonic acid monohydrate (6.06 g) in water (7 ml) and dropwise adding ethylhydrazine (1.91 g) was added at 25 - 30°C over about 5 min. to the ethyl acetate solution mentioned earlier. The mixture was stirred at room

temperature for 5.5 hrs. and partitioned by adding 5% aqueous sodium hydrogen carbonate. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed successively with water and 10% brine. The solvent was evaporated to quantitatively give 1-ethyl-5-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazole as an oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.38-1.43 (3H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 6.24 (1H, s), 7.14-7.17 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.53 (1H,s).

To a solution of the obtained oil in N,N-dimethylformamide (16 ml) was added dropwise phosphorus oxychloride (7.55 g) at 70 - 80°C over about 2 hrs. The mixture was stirred at 80 - 85°C for 1 hr and at 90 - 95°C for 3 hrs. Water (16 ml) was added dropwise at 40°C or below and a 4N aqueous potassium hydroxide solution was added dropwise at 30°C or below to adjust to pH 7-8. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with water. The solvent was evaporated and the residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate-hexane (1:5, v/v) to give 1-ethyl-5-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (3.66 g, yield 58%) as an oil.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1.39-1.45 (3H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 8.05 (1H, s), 9.58 (1H, s).

Reference Example 114

A mixture of 4'-fluoroacetophenone (3.95 g), N,N-dimethylformamide dimethylacetal (4.43 g) and N,N-dimethylformamide (4 ml) was stirred at 110°C for 1 hr. The mixture was further stirred for 6 hrs. with removal of methanol at atmospheric pressure. After cooling to 25°C, ethyl acetate (48 ml) was added for dissolution. A solution separately prepared by dissolving benzylhydrazine monohydrochloride (4.99 g) in water (5 ml) was added at 25 - 30°C over about 5 min. to the ethyl acetate solution mentioned earlier. The mixture was stirred at room temperature for 17 hrs. and partitioned by adding 5% aqueous sodium hydrogen carbonate. The aqueous layer

was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed successively with water and 10% brine. The solvent was evaporated to quantitatively give 1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazole as an oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 5.32 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=1.84 Hz), 7.02-7.10 (4H, m), 7.24-7.31 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=1.82 Hz).

To a solution of the obtained oil in N,N-dimethylformamide (16 ml) was added dropwise phosphorus oxychloride (7.45 g) at 70 - 80°C over about 2 hrs. The mixture was stirred at 80 - 85°C for 1 hr. and at 90 - 95°C for 4 hrs. Water (16 ml) was added dropwise at 40°C or below and a 4N aqueous potassium hydroxide solution was added dropwise at 30°C or below to adjust to pH 7-8. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with water. The solvent was evaporated and the residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate-hexane (1:5, v/v) to give 1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (5.18 g, yield 65%) as an oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 5.24 (2H, s), 7.02-7.05 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.27-7.33 (5H, m), 8.10 (1H, s), 9.60 (1H, s).

Reference Example 115

A mixture of p-methylacetophenone (5.00 g), N,N-dimethylformamide dimethylacetal (6.66 g) and N,N-dimethylformamide (5 ml) was stirred at 110°C for 1 hr. The mixture was further stirred for 10 hrs. with removal of methanol at atmospheric pressure. After cooling to 25°C, ethyl acetate (60 ml) was added for dissolution. A solution separately prepared by dissolving p-toluenesulfonic acid monohydrate (7.80 g) in water (7 ml) and dropwise adding methylhydrazine (1.89 g) was added at 25 - 30°C over about 5 min. to the ethyl acetate solution mentioned earlier. The mixture was stirred at room temperature for 5 hrs. and partitioned by adding 5% aqueous sodium hydrogen carbonate. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed

successively with water and 10% brine. The solvent was evaporated to quantitatively give 1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazole as an oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 2.37 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.26 (1H, d, J=1.88Hz), 7.23-7.33 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=1.86 Hz).

To a solution of the obtained oil in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added dropwise phosphorus oxychloride (9.71 g) at 70 - 80°C over about 2 hrs. The mixture was stirred at 80 - 85°C for 1 hr. and at 90 - 95°C for 3.5 hrs. Water (16 ml) was added dropwise at 40°C or below and a 4N aqueous potassium hydroxide solution was added dropwise at 30°C or below to adjust to pH 7-8. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with water. The solvent was evaporated and the residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate-hexane (1:7-1:5, v/v) to give 1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (4.52 g, yield 61%) as an oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 2.47 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.31-7.38 (4H, m), 8.03 (1H, s), 9.61 (1H, s).

Reference Example 116

A mixture of p-methoxyacetophenone (5.00 g), N,N-dimethylformamide dimethylacetal (5.95 g) and N,N-dimethylformamide (5 ml) was stirred at 110°C for 1 hr. The mixture was further stirred for 10 hrs. with removal of methanol at atmospheric pressure. After cooling to 25°C, ethyl acetate (60 ml) was added for dissolution. A solution separately prepared by dissolving p-toluenesulfonic acid monohydrate (6.97 g) in water (7 ml) and dropwise adding methylhydrazine (1.69 g) was added at 25 - 30°C over about 5 min. to the ethyl acetate solution mentioned earlier. The mixture was stirred at room temperature for 18 hrs. and partitioned by adding 5% aqueous sodium hydrogen carbonate. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed successively with water and 10% brine. The solvent was

evaporated to quantitatively give 5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole as an oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.49 (1H, s).

To a solution of the obtained oil in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added dropwise phosphorus oxychloride (8.55 g) at 70 - 80°C over about 2 hrs. The mixture was stirred at 80 - 85°C for 1 hr. and at 90 - 95°C for 3 hrs. Water (20 ml) was added dropwise at 40°C or below and a 4N aqueous potassium hydroxide solution was added dropwise at 30°C or below to adjust to pH 7-8. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with water. The solvent was evaporated and the residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate-hexane (1:7-1:4, v/v) to give 5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (4.05 g, yield 56%) as an oil.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.04-7.08 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.02 (1H, s), 9.61 (1H, s).

Reference Example 117

A mixture of 4'-fluoroacetophenone (10.00 g), N,N-dimethylformamide dimethylacetal (11.21 g) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 110°C for 1 hr. The mixture was further stirred for 8 hrs. with removal of methanol at atmospheric pressure. After cooling to 25 - 30°C, ethyl acetate (120 mL) was added for dissolution. A solution separately prepared by suspending p-toluenesulfonic acid monohydrate (15.1 g) in water (3 mL) and dropwise adding a 35% aqueous methylhydrazine solution (10.48 g) at 25°C or below was added at an internal temperature of 25°C over about 10 min. to the ethyl acetate solution mentioned earlier. The mixture was stirred at room temperature for 4 hrs., 5% aqueous sodium hydrogen carbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and 5% brin . The solvent was evaporated to

103

quantitatively give 5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole as an oil.

NMR($CDCl_3$)δ: 3.86 (3H, s), 6.27 (1H, s), 7.11-7.18 (2H,m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.50 (1H, s).

To a solution of the obtained oil in dimethylformamide (40 mL) was added dropwise phosphorus oxychloride (18.87 g) at 70 - 80°C over about 3 hrs. The mixture was stirred at 80°C for 1 hr and at 90°C for 4 hrs. Water (20 mL) was added dropwise at 40°C or below and a 4N aqueous potassium hydroxide solution was added dropwise at an internal temperature of 30°C or below to adjust to pH 7.5-8.0. Water (28 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 25°C for 1 hr. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with 20% ethanol. The obtained crystals were recrystallized from ethanol-water to give 5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (11.01 g, yield 74%).

NMR($CDCl_3$)δ: 3.80 (3H, s), 7.22-7.28 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 8.03 (1H, s), 9.61 (1H, s).

Reference Example 118

To a mixture of 5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (3.00 g), malonic acid (1.99 g) and bis(2-methoxyethyl) ether (9 mL) was added dropwise piperidine (1.89 mL) over about 10 min. The mixture was stirred at 90 - 95°C for 1 hr. and further at 105 - 110°C for 4 hrs. After cooling to 25°C, toluene (12 mL) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (15 mL) were added and the mixture was stirred. The aqueous layer was separated and the organic layer was extracted with 1N aqueous sodium hydroxide solution (6 mL). The aqueous layers were combined and washed with toluene. The layers were adjusted to pH 3.5-4.0 with 2N hydrochloric acid at 20 - 30°C and water (9 mL) was added dropwise. After stirring at 25°C for 1 hr., the precipitated crystals were collected by filtration and washed with 20% ethanol to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]acrylic acid (3.24 g, yield 90%).

NMR(DMSO-d_6)δ: 3.73 (3H, s), 6.25 (1H, d, J=15.9Hz), 7.14 (1H, d, J=15.9Hz), 7.41-7.56 (4H, m), 8.09 (1H, s), 12.11 (1H, br).

Reference Example 119

A mixture of ethyl 3-(3-furyl)-3-oxopropionate (7.8 g) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (6.15 g) was stirred with heating under reflux for 1 hr. The reaction mixture was concentrated, and methylhydrazine (5.92 g) and ethanol (50 mL) were added. The mixture was stirred with heating under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated, water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give a pale-red oil (7.55 g) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1, v/v). This pale-red oil was dissolved in tetrahydrofuran (250 mL) and lithium aluminum hydride (1.3 g) was carefully added at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. A 1N aqueous sodium hydroxide solution was carefully added to the reaction mixture until a solid ceased to precipitate, and after stirring at room temperature for 30 min., the mixture was filtered. The filtrate was concentrated to give a yellow oil (4.89 g). This yellow oil was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL), to which activated manganese dioxide (10 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was filtrated. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to silica gel column chromatography to give 5-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (4.25 g) as crystals from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:70-71°C.

From the fraction eluted after the aforementioned compound, 3-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (0.60 g) was obtained as crystals. Recrystallization thereof from

ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:77-78°C.

Reference Example 120

A mixture of 5-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (900 mg), sodium hydride (60% in oil, 245 mg), ethyl diethylphosohonoacetate (1.26 g) and N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave ethyl (2E)-3-[5-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylate (866 mg, 69%) as colorless prism crystals. melting point:82-83°C.

Reference Example 121

To a mixture of ethyl (2E)-3-[5-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylate (800 mg), tetrahydrofuran (10 ml) and ethanol (10 ml) was added 2N aqueous sodium hydroxide solution (6.5 ml) and the mixture was stirred at 60°C for 1 hr. 1N Hydrochloric acid was poured into the reaction mixture, and the precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried with airflow to give (2E)-3-[5-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (703 mg, 99%) as crystals. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:218-219°C.

Reference Example 122

A mixture of ethyl 3-oxo-3-(2-thienyl)propionate (10.3 g) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (7.28 g) was stirred with heating under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated, and methylhydrazine (7.19 g) and ethanol (50 mL) were added. The mixture was stirred with heating under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated, and water was poured into the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue

was subjected to silica gel column chromatography to give a pale-red oil (9.37 g) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1, v/v). This pale-red oil was dissolved in tetrahydrofuran (250 mL) and lithium aluminum hydride (1.5 g) was added carefully at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. A 1N aqueous sodium hydroxide solution was carefully added to the reaction mixture until a solid ceased to precipitate, and after stirring at room temperature for 30 min., filtrated. The filtrate was concentrated to give a yellow oil (6.53 g). This yellow oil was dissolved in tetrahydrofuran (250 mL). Activated manganese dioxide (15 g) was added and the mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was filtrated. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to silica gel column chromatography to give 1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (3.10 g) as a pale-yellow oil from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1, v/v).
NMR($CDCl_3$)δ: 3.92 (3H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=5.1, 1.2 Hz), 8.03 (1H, s), 9.74 (1H, s).

From the fraction eluted after the aforementioned compound, 1-methyl-3-(2-thienyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (1.81 g) was obtained as crystals. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals.
melting point: 71-72°C.

Reference Example 123

A mixture of 1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (2.0 g), sodium hydride (60% in oil, 0.5 g), ethyl diethylphosphonoacetate (2.57 g) and N,N-dimethylformamide (20 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated.
Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave ethyl (2E)-3-[1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylate.

(2.09 g, 77%) as pale-yellow prism crystals. melting point:73-74°C.

Reference Example 124

To a mixture of ethyl (2E)-3-[1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylate (2.0 g) and methanol (20 ml) was added 2N aqueous sodium hydroxide solution (7.6 ml) and the mixture was stirred at 60°C for 30 min. 1N Hydrochloric acid was poured into the reaction mixture, and the precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried with airflow to give (2E)-3-[1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (1.69 g, 95%) as crystals. Recrystallization thereof from methanol-isopropyl ether gave colorless prism crystals. melting point:210-212°C.

Reference Example 125

A mixture of ethyl 3-oxo-3-(3-pyridinyl)propionate (7.58 g) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (6.07 g) was stirred with heating under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated and methylhydrazine (5.85 g) and methanol (50 mL) were added. The mixture was stirred with heating under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated, and water was poured into the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give methyl 1-methyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (1.15 g, 13%) as a pale-yellow oil from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.44-7.50 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.72-8.76 (1H, m).

Reference Example 126

To a mixture of methyl 1-methyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (1.1 g) and tetrahydrofuran (20 mL) was added carefully lithium aluminum hydride (192 mg) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. A 1N

aqueous sodium hydroxide solution was carefully added to the reaction mixture until a solid ceased to precipitate, and after stirring at room temperature for 30 min., filtrated. The filtrate was concentrated to give a yellow oil (0.95 g). This yellow oil was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL). Activated manganese dioxide (3 g) was added and the mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was filtrated, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave 1-methyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (770 mg, 82%) as pale-yellow prism crystals. melting point:118-119°C.

Reference Example 127

A mixture of 1-methyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (750 mg), sodium hydride (60% in oil, 176 mg), ethyl diethylphosphonoacetate (1.08 g) and N,N-dimethylformamide (8 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave ethyl (2E)-3-[1-methyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylate (770 mg, 75%) as pale-yellow prism crystals. melting point:159-160°C.

Reference Example 128

To a mixture of ethyl (2E)-3-[1-methyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylate (700 mg) and methanol (5 ml) was added a 2N aqueous sodium hydroxide solution (2.7 ml) and the mixture was stirred at 40°C for 14 hrs. A saturated aqueous citric acid solution was poured into the reaction mixture to adjust pH to 5, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was recrystallized from ethyl acetate-isopropyl ether to give (2E)-3-[1-methyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (296 mg, 47%) as pale-

yellow prism crystals. melting point:236-237°C.

Reference Example 129

A mixture of 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (400 mg), sodium hydride (60% in oil, 155 mg), ethyl diethylphosphonoacetate (795 mg) and N,N-dimethylformamide (5 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave ethyl (2E)-3-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylate (304 mg, 49%) as colorless prism crystals. melting point:82-83°C.

Reference Example 130

To a mixture of ethyl (2E)-3-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylate (380 mg) and methanol (20 ml) was added a 2N aqueous sodium hydroxide solution (2.0 ml), and the mixture was stirred at 60°C for 14 hrs. 1N Hydrochloric acid was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave (2E)-3-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylic acid (283 mg, 87%) as colorless prism crystals. melting point:217-219°C.

Reference Example 131

A mixture of 1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (2.59 g), sodium hydride (60% in oil, 1.13 g), ethyl diethylphosphonoacetate (5.8 g) and N,N-dimethylformamide (50 ml) was stirred at room temperature for 2 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give ethyl (2E)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylate (2.72 g, 64%) as crystals from a fraction eluted with hexane-ethyl

acetate (1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:43-44°C.

Reference Example 132

To a mixture of ethyl (2E)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylate (2.5 g), methanol (20 ml) and tetrahydrofuran (20 ml) was added a 2N aqueous sodium hydroxide solution (13.9 ml) and the mixture was stirred at 60°C for 3 hrs. 1N Hydrochloric acid was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give (2E)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylic acid (1.75 g, 83%) as an amorphous form.

NMR($CDCl_3$)δ: 3.93 (3H, s), 6.16 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.72 (1H, s).

Reference Example 133

A mixture of diethyl [3-(bromomethyl)benzyl]phosphonate (10 g), potassium phthalimide (5.77 g) and N,N-dimethylformamide (100 ml) was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave diethyl {3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]benzyl}phosphonate (9.40 g, 78%) as colorless prism crystals. melting point:100-101°C.

Reference Example 134

A mixture of diethyl [2-(bromomethyl)benzyl]phosphonate (11.2 g), potassium phthalimide (6.46 g) and N,N-dimethylformamide (100 ml) was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl

acetate-hexane gave diethyl {2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]benzyl}phosphonate (11.3 g, 83%) as colorless prism crystals. melting point:91-92°C.

Reference Example 135

A mixture of methyl 1H-1,2,4-triazole-3-carboxylate (7.06 g), 4-nitrobenzyl bromide (10 g), potassium carbonate (16.6 g) and N,N-dimethylformamide (60 ml) was stirred at room temperature for 4 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give methyl 1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate (1.50 g, 12%) as crystals from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:126-130°C.

From the fraction eluted after the aforementioned compound, methyl 1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylate (1.49 g, 12%) was obtained as crystals. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:175-177°C.

Reference Example 136

A mixture of methyl 1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate (1.3 g), 10% palladium carbon (130 mg) and ethanol (200 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give methyl 1-(4-aminobenzyl)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate (0.88 g, 76%) as crystals from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:2, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-isopropyl ether gave colorless prism crystals. melting point:101-103°C.

Reference Example 137

A mixture of 1-(2-bromoethyl)-4-nitrobenzene (18.7 g), pyrazole (5.53 g) and potassium hydroxide (4.56 g) was stirred at 140°C for 8 min. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-1H-pyrazole (1.37g, 8%) as crystals from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:2, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave yellow prism crystals. melting point:92-93°C.

Reference Example 138

A mixture of 1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-1H-pyrazole (0.8 g), 10% palladium carbon (80 mg) and ethanol (200 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 6 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave 1-[2-(4-aminophenyl)ethyl]-1H-pyrazole (520 mg, 75%) as colorless prism crystals. melting point:73-74°C.

Reference Example 139

A mixture of 4-nitrobenzylamine hydrochloride (8.0 g), ethyl 4-chloro-4-oxobutanoate (10.47 g), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (100 ml) and ethyl acetate (100 ml) was stirred at room temperature for 2 hrs. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave ethyl 4-[(4-nitrobenzyl)amino]-4-oxobutanoate (10.3 g, 87%) as colorless prism crystals. melting point:104-106°C.

Reference Example 140

A mixture of ethyl 4-[(4-nitrobenzyl)amino]-4-oxobutanoate (10 g), 10% palladium carbon (1 g) and ethanol (300 ml) was

stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 14 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave ethyl 4-[(4-aminobenzyl)amino]-4-oxobutanoate (3.6 g, 40%) as colorless prism crystals. melting point:62-64°C.

Reference Example 141

A mixture of 2-(4-nitrobenzyl)-2H-tetrazole (5 g), 10% palladium carbon (500 mg), ethanol (100 ml) and tetrahydrofuran (100 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave 2-(4-aminobenzyl)-2H-tetrazole (2.83 g, 66%) as yellow prism crystals. melting point:86-87°C.

Reference Example 142

A mixture of 1-(4-nitrobenzyl)-1H-tetrazole (5 g), 10% palladium carbon (500 mg), ethanol (100 ml) and tetrahydrofuran (100 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave 1-(4-aminobenzyl)-1H-tetrazole (3.03 g, 71%) as yellow prism crystals. melting point:138-140°C.

Reference Example 143

A mixture of [1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]methanol (3.6 g), 10% palladium carbon (400 mg) and ethanol (50 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave [1-(4-aminobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]methanol (2.53 g, 95%) as colorless prism crystals. melting point:125°C(decomposition)

Reference Example 144

A mixture of 4-methyl-1H-imidazole (25.5 g), 4-nitrobenzyl bromide (56 g), potassium carbonate (86 g) and N,N-dimethylformamide (500 ml) was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 5-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole (1.6 g, 3%) as crystals from a fraction eluted with methanol-ethyl acetate (1:20, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-isopropyl ether gave colorless prism crystals. melting point:120-121°C.

From the fraction eluted before the aforementioned compound, a mixture (25 g, containing 4-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole by about 75%) of 4-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole and 5-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole was obtained.

Reference Example 145

A mixture of the mixture (25 g, containing 4-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole by about 75%) of 4-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole and 5-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole obtained in the above-mentioned Reference Example 144, 10% palladium carbon (3 g) and ethanol (500 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 14 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was recrystallized from ethyl acetate to give 1-(4-aminobenzyl)-4-methyl-1H-imidazole (3.91 g) as colorless prism crystals. melting point:141-142°C.

Reference Example 146

A mixture of 5-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole (1.4 g), 10% palladium carbon (200 mg) and ethanol (20 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by

filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave 1-(4-aminobenzyl)-5-methyl-1H-imidazole (1.17 g, 97%) as colorless prism crystals. melting point: 124-125°C.

Reference Example 147

A mixture of 4-ethyl-1H-imidazole (2.46 g), 4-nitrobenzyl bromide (6.08 g), potassium carbonate (7.08 g) and N,N-dimethylformamide (50 ml) was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-ethyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole (1.95 g) as a yellow oil from a fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:1, v/v). A mixture of 4-ethyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole (1.95 g), 10% palladium carbon (200 mg) and ethanol (50 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave 1-(4-aminobenzyl)-5-methyl-1H-imidazole (1.44 g) as colorless prism crystals. melting point:137-138°C.

Reference Example 148

A mixture of 5,6-dimethyl-1H-benzimidazole (5.0 g), 4-nitrobenzyl bromide (6.16 g), potassium carbonate (7.88 g) and N,N-dimethylformamide (60 ml) was stirred at 60°C for 14 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 5,6-dimethyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-benzimidazole (2.6 g, 32%) as crystals from a fraction eluted with methanol-ethyl acetate (1:20, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-red prism crystals. melting point:175-

177°C.

Reference Example 149

A mixture of 5,6-dimethyl-1-(4-nitrobenzyl)-1H-benzimidazole (2.5 g), 10% palladium carbon (300 mg), ethanol (150 ml) and tetrahydrofuran (150 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-methanol gave 1-(4-aminobenzyl)-5,6-dimethyl-1H-benzimidazole (1.88 g, 84%) as colorless prism crystals. melting point:238-239°C.

Reference Example 150

A mixture of 1-(4-nitrobenzyl)-1H-indazole (9.25 g), 10% palladium carbon (1 g), ethanol (100 ml) and tetrahydrofuran (100 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. Recrystallization of the residue from acetone-hexane gave 4-(1H-indazol-1-ylmethyl)aniline (6.77 g, 83%) as colorless prism crystals. melting point:110-111°C.

Reference Example 151

A mixture of 2-(4-nitrobenzyl)-2H-1,2,3-benzotriazole (1.0 g), 10% palladium carbon (100 mg) and ethanol (20 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hrs. Palladium carbon was removed from the reaction mixture by filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 4-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-ylmethyl)aniline (313 mg, 35%) as crystals from a fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:229-230°C.

Reference Example 152

T a mixture of 5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (4.50 g) and tetrahydrofuran (50 ml) was added

dropwise methyl magnesium bromide (1 mol/L tetrahydrofuran solution, 25 ml) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous ammonium chloride solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated and the residue was dissolved in acetone (60 ml). This solution was cooled to 0°C and the Jones reagent (prepared by the method described in New Courses in Experiment Chemistry, Vol. 15, p. 151, published by Maruzen Company, Limited) was added dropwise until the red color of the reagent no longer disappeared. Isopropyl alcohol and water were added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (50 ml). To this solution were added ethyl diethylphosphonoacetate (6.0 g) and sodium hydride (60% in oil, 1.0 g) and the mixture was stirred at 80°C for 12 hrs. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography to give a yellow oil from a fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:1, v/v). This yellow oil was dissolved in a mixture of acetic acid-37% hydrochloric acid (20-20 ml) and the mixture was stirred at 120°C for 3 hrs. The reaction mixture was concentrated and poured into water. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water and dried to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]but-2-enoic acid (4.60 g, 80%) as colorless crystals. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point: 123-124°C.

Reference Example 153

According to the method described in Reference Example 44, 3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]butanoic acid was

obtained from (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]but-2-enoic acid in a yield of 85%. Colorless prism crystals. melting point: 90-91°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Reference Example 154

To a mixture of ethyl 1,5-diphenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (14.9 g) and tetrahydrofuran (250 ml) was added dropwise diisobutylaluminum hydride (1 mol/l toluene solution, 120 ml) under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. and poured into a 1N aqueous hydrochloric acid solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed successively with a 1N aqueous hydrochloric acid solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give (1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methanol (12.6 g, 99%) as colorless crystals. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point: 147-148°C.

Reference Example 155

To a mixture of (1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methanol (11.78 g), triethylamine (10 ml) and ethyl acetate (300 ml) was added dropwise methanesulfonyl chloride (4.5 ml) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr. and the ethyl acetate layer was washed successively with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give an oil. This oil was dissolved in N,N-dimethylformamide (100 ml) and the resulting solution was added dropwise to a solution of sodium diethyl malonate in N,N-dimethylformamide (prepared using diethyl malonate 20.33 g, sodium hydride (60% in oil, 4.88 g) and N,N-dimethylformamide 200 ml) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 5 hrs., and poured into a 1N aqueous hydrochloric acid solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed successively with a 1N aqueous hydrochloric acid solution

and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give an oil. A mixture of this oil, a 6N aqueous hydrochloric acid solution (100 ml) and acetic acid (50 ml) was heated under reflux for 5 hrs. The reaction mixture was cooled, concentrated and poured into water. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and dried to give 3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propionic acid. yield: 68%. colorless needle crystals. melting point:159-160°C (recrystallized from acetone-hexane).

Reference Example 156

A mixture of 5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (6.68 g), ethyl diethylphosphonoacetate (7.47 g), sodium hydride (60% in oil, 1.30 g) and N,N-dimethylformamide (100 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give colorless crystals (8.37 g). A mixture of the crystals (4.55 g), platinum dioxide (228 mg) and ethanol (50 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure at room temperature for 2 hrs. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography to give ethyl 3-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propionate (4.70 g) as a colorless oil from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:2, v/v).

Elemental analysis: Calculated ($C_{15}H_{17}ClN_2O_2$) C, 61.54; H, 5.85; N, 9.57. Found C, 61.28; H, 5.95; N, 9.21.

Reference Example 157

A mixture of ethyl 3-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propionate (2.35 g), a 1N aqueous sodium hydroxide solution (16 ml), tetrahydrofuran (30 ml) and ethanol (30 ml) was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction mixture was poured into an aqueous potassium hydrogen sulfate solution,

and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give 3-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propionic acid (1.46 g, 69%) as a colorless powder. melting point:138-140°C (recrystallized from acetone-hexane).

Reference Example 158

Potassium bis(trimethylsilyl)amide (20% toluene solution, 3.05 g) was added to a mixture of bis(2,2,2-trifluoroethyl) (methoxycarbonylmethyl)phosphonate (973 mg), 18-crown-6 (4.04 g) and tetrahydrofuran (50 mL) at -78°C. Furthermore, 5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (312 mg) was added and the mixture was stirred overnight while allowing to warm from -78°C to room temperature. Saturated aqueous ammonium chloride was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 1N hydrochloric acid, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give methyl (2Z)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylate as crystals (0.35 g, yield 95%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v) (recrystallized from ethyl acetate-hexane). melting point:108-109°C.

Reference Example 159

A mixture of 1-(4-fluorophenyl)-2-propanone (10.0 g) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (8.00 g) was stirred at 120°C for 2 hrs. The reaction mixture was cooled, and hexane was added to the precipitated solids, which were collected by filtration to give 4-(dimethylamino)-3-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-one (11.3 g, yield 83%) as a pale-yellow solid.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.94 (3H, s), 2.70 (6H, broad s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.58 (1H, s).

Reference Example 160

A mixture f 4-(dimethylamino)-3-(4-fluorophenyl)but-3-en-

2-one (10.36 g), methylhydrazine (2.31 g) and ethanol (50 ml) was stirred for 1 hr. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give a yellow oil. This yellow oil was dissolved in carbon tetrachloride (100 ml), and N-bromosuccinimide (9.79 g) and 2,2'-azobis(isobutyronitrile) (50 mg) were added. The mixture was stirred for 5 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give a yellow oil. This yellow oil was dissolved in methanol (100 ml), and sodium formate (10.0 g) was added. The mixture was stirred for 16 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated, poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (100:0-0:100, v/v) to separate the following two kinds of compounds.

[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]methanol: (311 mg). pale-yellow solid.

NMR($CDCl_3$)δ: 3.99 (3H, s), 4.74(2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.53 (1H, s).

[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]methanol: (60 mg). pale-yellow solid.

NMR($CDCl_3$)δ: 3.92 (3H, s), 4.72(2H, s),7.0-7.1 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.45 (1H, s).

Reference Example 161

A mixture of [4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]methanol (250 mg), activated manganese dioxide (1.0 g) and tetrahydrofuran (10 ml) was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction mixture was filtered, and the organic layer

was concentrated to give 4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carbaldehyde (172 mg, yield 70%) as pale-yellow crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 4.23 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, s), 9.84 (1H, s).

Reference Example 162

4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

According to the method exemplified in Reference Example 161, the title compound was synthesized from [4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]methanol.

yield: 80%. Pale-yellow solid.

NMR($CDCl_3$)δ: 4.05 (3H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.55-7.6 (2H, m), 10.04 (1H, s).

Reference Example 163

A mixture of 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazole-5-carbaldehyde (180 mg), ethyl diethylphosphonoacetate (450 mg), sodium hydride (60% in oil, 40 mg) and N,N-dimethylformamide (3 ml) was stirred at room temperature for 2 hrs. The reaction mixture was poured into a 1N aqueous hydrochloric acid solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was concentrated, and a 6N aqueous hydrochloric acid solution (3 ml) and acetic acid (3 ml) were added to the residue. The mixture was stirred for 3 hrs. with heating under reflux. The reaction mixture was concentrated and poured into water. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried to give (2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-5-yl]acrylic acid (130 mg, yield 60%) as a pale-yellow solid.

NMR(DMSO-d_6)δ: 6.69(1H, d, J = 15.5Hz), 7.45-7.6 (3H, m), 7.75-7.85 (2H, m).

Example 1

A mixture f dimethyl 4-aminobenzylphosphonate (0.86 g), (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (0.74 g), 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriaz le hydrate (0.61 g), 1-ethyl-

3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.77 g) and N,N-dimethylformamide (8 ml) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was poured into a 0.5N aqueous hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The obtained solid was recrystallized from acetone-water to give (2E)-N-[4-(dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide (0.86 g, yield 65%) as colorless prism crystals. melting point: 209-210°C.

In the similar manner as in Example 1, the compounds described in Examples 2-33, 36-50, 54-62, 65, 66, 69-77 and 80-82 were produced.

Example 2

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 68%. Colorless prism crystals. melting point: 208-209°C (recrystallized from acetone-isopropyl ether).

Example 3

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 25%. Colorless prism crystals. melting point: 223-227°C (recrystallized from acetone-isopropyl ether).

Example 4

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 55%. Colorless prism crystals. melting point: 199-200°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 5

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 57%. Colorless prism crystals. melting point: 199-200°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 6

(2E)-3-[5-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(dimethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 39%. Colorless prism crystals. melting point: 248-249°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 7

(2E)-3-[5-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 51%. Colorless prism crystals. melting point: 214-216°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 8

(2E)-3-[5-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(dimethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 61%. Colorless prism crystals. melting point: 209-210°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 9

(2E)-3-[5-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 45%. Colorless prism crystals. melting point: 217-218°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 10

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-(1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylamide

yield: 20%. Colorless prism crystals. melting point: 219-220°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 11

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-(1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylamide

yield: 61%. Colorless prism crystals. melting point: 239-240°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 12

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}acrylamide

yield: 49%. Colorless prism crystals. melting point: 212-213°C

(recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 13

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-(1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl)acrylamide

yield: 58%. Colorless prism crystals. melting point: 200-201°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 14

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 67%. Colorless prism crystals. melting point: 220-221°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 15

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 43%. Colorless prism crystals. melting point: 238-240°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 16

(2E)-3-[5-(4-Bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(dimethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 57%. Colorless prism crystals. melting point: 212-214°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 17

(2E)-3-[5-(4-Bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 52%. Colorless prism crystals. melting point: 229-231°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 18

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-methyl-5-(1-naphthyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 30%. Colorless prism crystals. melting point: 207-209°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 19

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-methyl-5-(1-naphthyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 33%. Colorless prism crystals. melting point: 229-231°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 20

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 35%. Colorless prism crystals. melting point: 224-226°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 21

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 56%. Colorless prism crystals. melting point: 205-206°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 22

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 58%. Colorless prism crystals. melting point: 207-209°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 23

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 57%. Colorless prism crystals. melting point: 243-245°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 24

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(5-methyl-2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 36%. Colorless prism crystals. melting point: 253-254°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 25

(2E)-N-{4-[(5,5-Dimethyl-2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 69%. Colorless prism crystals. melting point: 271-273°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 26

(2E)-N-{4-[(4,6-Dimethyl-2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 62%. Colorless prism crystals. melting point: 250-252°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 27

(2E)-N-{4-[(5-Butyl-5-ethyl-2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 53%. Colorless prism crystals. melting point: 220-222°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 28

(2E)-N-[3-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 76%. Colorless prism crystals. melting point: 170-172°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 29

(2E)-N-[2-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 65%. Colorless prism crystals. melting point: 168-169°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 30

(2E)-N-[4-(Dibutylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 50%. Colorless solid.

NMR($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, t, J=7Hz), 1.3-1.4 (4H, m), 1.5-1.65 (4H, m), 3.11 (2H, d, J=21.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.9-4.00 (4H, m), 6.35 (1H, d, J=15 Hz), 7.18-7.38 (6H, m), 7.40 (1H, d, J=15 Hz), 7.51 (2H, d, J=8. Hz), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, s).

Example 31

(2E)-N-[4-(Diethylphosphono)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 6%. Colorless prism crystals. melting point: 174-176°C

(recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 32

(2E)-N-{4-[2-(Diethylphosphono)ethyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 19%. Colorless prism crystals. melting point: 157-158°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 33

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)-2-methylphenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 50%. Colorless prism crystals. melting point: 154-155°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 34

A mixture of the mixture (250 mg) of (2E)-3-[1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid and (2E)-3-[1-benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid produced in Reference Example 36, 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole hydrate (142 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (178 mg), diethyl 4-aminobenzylphosphonate (283 mg) and N,N-dimethylformamide (20 ml) was stirred at room temperature for 14 hrs. The reaction mixture was poured into a 1N aqueous hydrochloric acid solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give (2E)-3-[1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide (106 mg) as a colorless powder from a fraction eluted with ethyl acetate. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point: 207-208°C.

Example 35

(2E)-3-[1-Benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide (242 mg) was obtained as a colorless powder from a later-eluted fraction of (2E)-3-[1-

benzyl-5-(4-flu rophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide obtained in Example 34. Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point: 199-200°C.

Example 36

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-ethyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 73%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 187-189°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 37

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-ethyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 74%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 226-227°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 38

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(dimethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 70%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 195-198°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 39

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 16%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 159-160°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 40

(2E)-3-(5-Cyclohexyl-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[4-(dimethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 19%. Pale-yellow solid

NMR($CDCl_3$) δ: 1.2-1.85 (10H, m), 2.7-3.0 (1H, m), 3.15 (2H, d, J = 21.5 Hz), 3.65 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.15 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.1-7.8 (7H, m).

Example 41

(2E)-3-(5-Cyclohexyl-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]acrylamide

yield: 13%. Pale-yellow solid.

NMR($CDCl_3$) δ: 1.2-1.85 (16H, m), 2.70-3.00 (1H, m), 3.13 (2H, d, J = 21.5 Hz), 3.65 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 6.15 (1H, d, J = 16 Hz), 7.1-7.8 (7H, m).

Example 42

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(2-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 72%. Colorless prism crystals. melting point: 201-202°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 43

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(2-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 84%. Colorless prism crystals. melting point: 195-196°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 44

(2E)-N-{4-[(5-Butyl-5-ethyl-2-oxide-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(2-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 88%. Colorless prism crystals. melting point: 201-202°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 45

(2E)-N-{4-[(Diethylphosphono)(methoxy)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 60%. Colorless prism crystals. melting point: 200-201°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 46

(2E)-N-{4-[(Diethylphosphono)(hydroxy)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 15%. Colorless prism crystals. melting point: 194-195°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 47

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(2-oxide-4,7-dihydro-1,3,2-dioxaphosphepin-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide

117

yield: 65%. Colorless prism crystals. melting point: 169-171°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 48

(2E)-N-{4-[(Benzyloxycarbonyl)sulfanyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 36%. Colorless solid.

NMR($CDCl_3$)δ: 3.78 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (6H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.83(1H, s).

Example 49

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[hydroxy(2-pyridinyl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 23%. Pale-yellow crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 3.75 (3H, s), 5.30 (1H, broad s), 5.72 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.1-7.4 (9H, m), 7.40 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.5-7.65 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5Hz).

Example 50

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[hydroxy(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 68%. Colorless crystals.

NMR(DMSO-d_6)δ: 2.59 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.14 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.3-7.65 (11H, m), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, broad s), 10.06 (1H, s).

Example 51

A mixture of (2E)-N-{4-[(benzyloxycarbonyl)sulfanyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide (488 mg), 3-(chloromethyl)-4-propyl-4H-1,2,4-triazole (240 mg), a 1N aqueous sodium hydroxide solution (3 ml) and ethanol (30 ml) was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction mixture was concentrated, poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(4-propyl-4H-

1,2,4-triazol-3-yl)methyl]thio}phenyl)acrylamide (310 mg, 65%) as pale-yellow crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.00 (3H, t, J = 7Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 7Hz), 4.19 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.15-7.4 (8H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, s), 8.02 (1H, broad s), 8.08 (1H, s).

Example 52

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]thio}phenyl)acrylamide (96 mg), m-chloroperbenzoic acid (40 mg) and tetrahydrofuran (3 ml) was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction mixture was concentrated and purified by HPLC to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]sulfinyl}phenyl)acrylamide (36 mg, 37%) as pale-yellow crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 0.96 (3H, t, J = 7Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.21 (1H, d, J = 9Hz), 4.32 (1H, d, J = 9Hz), 6.34 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.5 (8H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (1H, s), 8.01 (1H, broad s), 8.14 (1H, s).

Example 53

In the similar manner as in Example 52 except that the amount of m-chloroperbenzoic acid used was 60 mg, (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]sulfonyl}phenyl)acrylamide was synthesized.

yield: 30%. Pale-yellow crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.05 (3H, t, J = 7Hz), 1.9-2.0 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.18 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.64 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.45 (6H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.24 (1H, s).

Exampl 54

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[3-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

118

yield: 60%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 197-198°C (r crystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 55

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]acrylamide

yield: 74%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 138-139°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 56

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]acrylamide

yield: 62%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 203-204°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 57

N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propionamide

yield: 53%. Colorless prism crystals. melting point: 143-144°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 58

N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propionamide

yield: 47%. Colorless prism crystals. melting point: 142-143°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 59

3-[5-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]propionamide

yield: 53%. Colorless crystals.

NMR($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 2.53 (2H, t, J = 7Hz), 2.82 (2H, t, J = 7Hz), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.73 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 7.17 (1H, dd, J = 1.5/8.5Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.4-7.5 (4H, m), 7.72 (1H, broad s).

Example 60

(2E)-N-{4-[(2,4-Dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 53%. Colorless prism crystals. melting point: 149-150°C

(recrystallized from acetone-hexane).

Example 61

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]acrylamide

yield: 68%. Colorless prism crystals. melting point: 165-166°C (recrystallized from acetone-isopropyl ether).

Example 62

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]acrylamide

yield: 62%. Colorless prism crystals. melting point: 108-109°C (recrystallized from methanol-water).

Example 63

A mixture of (2E)-N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]acrylamide (92 mg), 5% palladium-carbon (100 mg) and ethanol (10 ml) was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure for 3 hrs. The reaction mixture was filtered, and the organic layer was concentrated to give N-[4-(diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]propionamide (60 mg, 65%) as a colorless solid.
NMR($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 2.63 (2H, t, J = 7Hz), 2.92 (2H, t, J = 7Hz), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.9-4.1 (4H, m), 6.94 (1H, s), 7:15-7.25 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8Hz), 7.53 (1H, s), 7.86 (1H, broad s).

In the similar manner as in Example 63, the compounds of Examples 64, 67 and 68 were synthesized.

Example 64

N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]propionamide

yield: 63%. Colorless solid.
NMR($CDCl_3$) δ: 2.64 (2H, t, J = 7Hz), 2.91 (2H, t, J = 7Hz), 3.12 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.15-7.25 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8Hz), 7.53 (1H, s), 8.11 (1H, broad s).

Example 65

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]acrylamide

yield: 64%. Colorless prism crystals. melting point: 217-218°C (recrystallized from acetone-isopropyl ether).

Example 66

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]acrylamide

yield: 81%. Colorless prism crystals. melting point: decomposed at 250°C or above (recrystallized from methanol-acetone).

NMR(DMSO-d_6) δ: 3.21 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.57 (3H, s), 3.62 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.4-7.7 (6H, m), 8.90 (1H, s), 10.46 (1H, broad s).

Example 67

N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]propionamide

yield: 77%. Pale-yellow solid.

NMR($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 3.0-3.1 (4H, m), 3.10 (2H, d, J = 21 Hz), 3.9-4.1 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.5Hz), 8.21 (1H, s), 8.8-9.0 (1H, m).

Example 68

N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]propionamide

yield: 54%. Pale-yellow solid.

NMR(DMSO-d_6) δ: 3.0-3.1 (4H, m), 3.11 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.5Hz), 8.20 (1H, s), 9.22 (1H, broad s).

Example 69

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-4-yl]acrylamide

yield: 45%. Pale-yellow solid.

NMR($CDCl_3$) δ: 1.30 (6H, t, J = 7Hz), 3.15 (2H, d, J = 21.5Hz), 4.05-4.2 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6

(2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 9.29 (1H, broad s).

Example 70

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-4-yl]acrylamide

yield: 54%. Pale-yellow crystals.

NMR($CDCl_3$) δ: 3.20 (2H, d, J = 22Hz), 3.71 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.2-7.3 (4H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.73 (1H, d, J = 15Hz), 8.06 (1H, broad s).

Example 71

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-5-yl]acrylamide

yield: 37%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 173-175°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 72

(2E)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-5-yl]acrylamide

yield: 53%. Pale-yellow prism crystals. melting point: 196-197°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 73

(2E)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]but-2-enamide

yield: 65%. Pale-yellow crystals.

NMR($CDCl_3$) δ: 1.23 (6H, t, J = 7Hz), 2.29 (3H, s), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.70 (3H, s), 3.95-4.15 (4H, m), 5.78 (1H, s), 7.1-7.4 (7H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.64 (1H, s).

Example 74

N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]butanamide

yield: 68%. Colorless crystals.

NMR($CDCl_3$) δ: 1.2-1.3 (9H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 7.1-7.2 (4H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.5-7.6 (1H, m).

Exampl 75

(2Z)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide
yield: 76%. Colorless prism crystals. melting point: 187-188°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 76

(2Z)-N-[4-(Dimethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide
yield: 76%. Colorless prism crystals. melting point: 172-173°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 77

(2Z)-N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide
yield: 68%. Colorless prism crystals. melting point: 208-209°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 78

In the similar manner as in Example 51, (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(1-propyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]thio}phenyl)acrylamide was produced.
yield: 65%. Pale-yellow amorphous form.
NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (3H, t, J = 7Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t, J = 7Hz), 3.97 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.67 (1H, s), 7.15-7.4 (7H, m), 7.4-7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m).

Example 79

A mixture of 2-(ethoxycarbonyloxy)-3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-propenoyl}amino)phenyl]propionamide (420 mg), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (266 mg) and acetonitrile (10 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was concentrated and diluted with ethyl acetate. The mixture was successively washed with a 1N aqueous hydrochloric acid solution, water and saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give (2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]phenyl}-3-[5-

(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide (293 mg, 77%) as colorless crystals.

NMR($CDCl_3$)δ: 2.95-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.05-7.2 (3H, m), 7.35-7.6 (6H, m), 7.89 (1H, s), 10.04 (1H, s), 11.70 (1H, broad s).

Example 80

N-[4-(Diethylphosphonomethyl)phenyl]-3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propionamide

yield: 92%. Colorless prism crystals. melting point: 157-159°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 81

N-[4-(Ethoxycarbonylmethyl)phenyl]-3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propionamide

yield: 92%. Colorless prism crystals. melting point: 143-144°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 82

N-[4-(Methoxycarbonyl)phenyl]-3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propionamide

yield: 97%. Colorless prism crystals. melting point: 196-197°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 83

A mixture of N-[4-(ethoxycarbonylmethyl)phenyl]-3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propionamide (0.76 g), a 1N aqueous sodium hydroxide solution (5 ml) and ethanol (5 ml) was stirred at 50°C for 3 hrs. The reaction mixture was poured into a 1N aqueous hydrochloric acid solution and the precipitated crystals were collected by filtration, washed with water and dried to give (4-{[3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)acetic acid.

yield: 94%. Colorless prism crystals. melting point: 199-201°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 84

In the similar manner as in Example 83, 4-{[3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoyl]amino}benzoic acid was

produced.

yield: 93%. Colorless prism crystals. melting point: 254-256°C(recrystallized from acetone-hexane).

Example 85

To a mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (0.50 g), N,N-dimethylformamide (0.05 mL) and tetrahydrofuran (15 mL) was added dropwise oxalyl chloride (0.30 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. and concentrated. A mixture of the obtained residue, 4-[(5-propyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]aniline (0.48 g) and N,N-dimethylacetamide (20 mL) was stirred at room temperature for 2 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(5-propyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide as colorless crystals (0.81 g, yield 91%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:154-155°C.

In the similar manner as in Example 85, the compounds described in Examples 86-108 were produced.

Example 86

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 83%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:262-263°C.

Example 87

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)phenyl]acrylamide was obtained as pale-yellow crystals (yield 84%). Recrystallization thereof from acetone-methanol gave pale-yellow prism crystals. melting

point:252-253°C.

Example 88

(2E)-N-{4-[2-(5-Ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 93%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:167-168°C.

Example 89

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 87%). Recrystallization there f from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:177-178°C.

Example 90

(2E)-N-{4-[2-(2-Ethyl-1,3-thiazol-4-yl)ethyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 74%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:190-191°C.

Example 91

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 65%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:211-212°C.

Example 92

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1,3-thiazol-4-ylmethoxy)phenyl]acrylamide was obtained as pale-yellow crystals (yield 91%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:171-172°C.

Example 93

(2E)-N-{4-[(2-Ethyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was

obtained as colorless crystals (yield 97%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:98-99°C.

Example 94

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-ylmethoxy)phenyl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 76%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:154-155°C.

Example 95

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 68%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-diisopropyl ether gave colorless prism crystals. melting point:220-221°C.

Example 96

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(pyridin-2-ylmethyl)phenyl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 87%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:215-216°C.

Example 97

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxy]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 74%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:117-118°C.

Example 98

(2E)-N-{4-[(4-Ethyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 88%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:174-175°C.

Example 99

(2E)-N-{4-[(2-Ethyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 35%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:178-179°C.

Example 100

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 63%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:192-193°C.

Example 101

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 32%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:243-244°C.

Example 102

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 96%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:159-161°C.

Example 103

(2E)-N-{4-[(1-Ethyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 87%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:206-207°C.

Example 104

(2E)-N-{4-[(2-Ethyl-2H-tetrazol-5-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 61%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals.

melting point:187-188°C.

Example 105

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-neopentylphenyl)acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 27%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:150-151°C.

Example 106

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 70%). Recrystallization thereof from tetrahydrofuran-hexane gave colorless prism crystals. melting point:>300°C.

Example 107

(2E)-N-[4-(1,3-Benzoxazol-2-ylmethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 50%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:195-196°C.

Example 108

(2E)-N-[4-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 56%). Recrystallization thereof from N,N-dimethylformamide-water gave colorless prism crystals. melting point:>300°C.

Example 109

A mixture of ethyl (4-aminophenyl)acetate (0.88 g), (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (1.0 g), 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole hydrate (0.81 g), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.02 g) and N,N-dimethylformamide (30 mL) was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over

anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give ethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]acetate as colorless crystals (1.49 g, yield 89%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:177-178°C.

In the similar manner as in Example 109, the compounds described in Examples 110-124 were produced.

Example 110

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(3-methyl-2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 65%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:228-229°C.

Example 111

(2E)-N-{4-[(3-Ethyl-2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 40%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:214-215°C.

Example 112

Diethyl 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzylphosphonate was obtained as colorless crystals (yield 50%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:181-182°C.

Example 113

(2E)-N-{4-[2-(4-Ethyl-1,3-thiazol-2-yl)ethyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 38%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:200-201°C.

Example 114

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]acrylamide was obtained as

colorless crystals (yield 89%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:188-189°C.

Example 115

(2E)-N-[4-(2-Ethyl-2-hydroxybutyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 55%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:150-151°C.

Example 116

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as pale-yellow crystals (yield 57%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:183-184°C.

Example 117

(2E)-N-(4-{[Acetyl(methyl)amino]methyl}phenyl)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 58%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:192-193°C.

Example 118

(2E)-N-{4-[(5-Ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 51%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:150-152°C.

Example 119

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 54%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:200-201°C.

Example 120

(2E)-N-{4-[(4-Ethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 73%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:149-150°C.

Example 121

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(2-oxopropyl)phenyl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 17%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:186-187°C.

Example 122

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 56%). Recrystallization thereof from tetrahydrofuran-hexane gave colorless prism crystals. melting point:265-266°C.

Example 123

(2E)-N-{4-[(4,5-Dimethyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]phenyl}-3-{5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 56%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:210-211°C.

Example 124

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazol-2-ylmethyl)phenyl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 73%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:205-206°C.

Example 125

4-Ethyl-2-(4-nitrobenzyl)-1,3-thiazole (0.50 g), 5% palladium carbon (0.50 g) and tetrahydrofuran (30 mL) were subjected to catalytic reduction under a hydrogen atmosphere at atmospheric pressure. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. A mixture of the obtained

125

residue, (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (0.49 g), 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole hydrate (0.46 g), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.58g) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 0.1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give (2E)-N-{4-[(4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide as colorless crystals (0.35 g, yield 39%) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:5, v/v). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:211-212°C.

In the similar manner as in Example 125, the compounds described in Examples 126-130 were produced.

Example 126

Ethyl 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate was obtained as colorless crystals (yield 23%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:189-190°C.

Example 127

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 31%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:217-218°C.

Example 128

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(1,3-thiazol-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 22%). Recrystallization thereof from

acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:209-210°C.

Example 129

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-ylmethyl)phenyl]acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 63%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:223-224°C.

Example 130

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals (yield 24%). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:201-202°C.

Example 131

A mixture of ethyl 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (0.52 g), a 1N aqueous sodium hydroxide solution (2 mL), tetrahydrofuran (2 mL) and ethanol (2 mL) was stirred at 50°C for 30 min. 1N Hydrochloric acid (2 mL) and water were added to the reaction mixture and the precipitated crystals were collected by filtration to give 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid as colorless crystals (0.41 g, yield 80%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:226-227°C.

Example 132

A mixture of 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.24 g), a 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole ammonia complex (0.12 g), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.15 g) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at room temperature for 3

126

days. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 0.1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide as colorless crystals (0.21 g, yield 88%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:159-160°C.

Example 133

A mixture of ethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]acetate (1.33 g), a 1N aqueous sodium hydroxide solution (5 mL), tetrahydrofuran (5 mL) and ethanol (5 mL) was stirred at room temperature for 1 hr. 1N Hydrochloric acid (5 mL) and water were added to the reaction mixture and the precipitated crystals were collected by filtration to give [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]acetic acid as colorless crystals (1.14 g, yield 91%). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:245-246°C.

Example 134

To a mixture of [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]acetic acid (0.40 g), 4-methylmorpholine (0.14 g) and tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise a solution (5 mL) of isobutyl chlorocarbonate (0.20 g) in tetrahydrofuran at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hr. and insoluble materials were filtered off. The filtrate was added to a mixture of hydrazine hydrate (0.28 g) and tetrahydrofuran (10 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hr. and saturated aqueous ammonium chloride was added to the reaction mixture. The precipitated crystals were filtered to give colorless crystals.

A mixture of the obtained crystals, triethyl orthopropionate (0.58 g), methanesulfonic acid (0.02 g) and tetrahydrofuran (10 mL) was heated under reflux for 1 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography to give (2E)-N-{4-[(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide as colorless crystals (0.24 g, yield 51%) from a fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1, v/v). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:164-165°C.

Example 135

To a mixture of [4-(((2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]acetic acid (5.5 g), 4-methylmorpholine (1.91 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was added dropwise a solution (10 mL) of isobutyl chlorocarbonate (2.98 g) in tetrahydrofuran at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. and insoluble materials were filtered off. The filtrate was added dropwise to a mixture of hydrazine monohydrate (3.63 g) and tetrahydrofuran (30 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 2 hrs. and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added. The precipitated crystals were collected by filtration to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(2-hydrazino-2-oxoethyl)phenyl]acrylamide as pale-yellow crystals (4.97 g, yield 87%). Recrystallization thereof from N,N-dimethylformamide-water gave colorless prism crystals. melting point:273-274°C.

Example 136

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(2-hydrazino-2-oxoethyl)phenyl]acrylamide (0.50 g), triethyl orthoacetate (0.63 g), methanesulfonic acid

(0.025 g), and tetrahydrofuran (10 mL) was heated under reflux for 1 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]phenyl}acrylamide as pale-yellow crystals (0.25 g, yield 46%) from a fraction eluted with ethyl acetate-methanol (100:0-20:1, v/v). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave pale-yellow prism crystals. melting point:151-152°C.

Example 137

A mixture of tert-butyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]carbamate (2.0 g) and 4N hydrogenchloride in ethyl acetate (80 mL) was stirred at 70°C for 15 hrs. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with ethyl acetate. A 1N aqueous sodium hydroxide solution (50 mL) was added to the obtained crystals (0.30 g) and the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give (2E)-N-[4-(aminomethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide as colorless crystals (0.18 g). Recrystallization thereof from ethyl acetate-hexane gave colorless prism crystals. melting point:201-202°C.

Example 138

A mixture of tert-butyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]carbamate (2.0 g) and 4N hydrogenchloride in ethyl acetate (80 mL) was stirred at 70°C for 15 hrs. The precipitated crystals were collected by filtration, and washed with ethyl acetate. Triethylamine (0.39 g) was added to a solution (10 mL) of the obtained crystals (1.00 g) in N,N-dimethylacetamide at room temperature. The

reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. and propionyl chloride (0.27 g) was added. The reaction mixture was further stirred at room temperature for 2.5 days. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed successively with 1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(propionylamino)methyl]phenyl}acrylamide as colorless crystals (0.51 g). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:271-272°C.

In the similar manner as in Example 138, the compounds described in Examples 139-142 were produced.

Example 139

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(isobutyrylamino)methyl]phenyl}acrylamide was obtained as colorless crystals. Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:258-259°C.

Example 140

(2E)-N-{4-[(Butyrylamino)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide was obtained as colorless crystals. Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:259-260°C.

Example 141

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(3-methylbutanoyl)amino]methyl}phenyl)acrylamide was obtained as colorless crystals. Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:226-227°C.

Example 142

N-[4-({(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]benzamide was obtained as colorless crystals. Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:250-251°C.

Example 143

A mixture of dimethylamine (2M tetrahydrofuran solution, 1.7 mL), [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]acetic acid (0.70 g), 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole hydrate (0.35 g), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.44 g) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give (2E)-N-{4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide as colorless crystals (0.36 g, yield 49%) from a fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1, v/v). Recrystallization thereof from acetone-diisopropyl ether gave colorless prism crystals. melting point:209-210°C.

Example 144

A mixture of diethylamine (0.17 g), [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]acetic acid (0.70 g), 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole hydrate (0.35 g), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.44 g) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give ((2E)-N-{4-[2-(diethylamino)-2-oxoethyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide as colorless crystals (0.48 g, yield 62%) from a fraction eluted with ethyl acetate-methanol

(20:1, v/v). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:175-176°C.

Example 145

To a mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]acrylic acid (35.0 g), acetonitrile (245 mL) and dimethylformamide (0.175 mL) was added thionyl chloride (11.4 mL) at 40-45°C and the mixture was stirred for 1 hr. Then diethyl 4-aminobenzylphosphonate (36.3 g) was added at 5°C and diisopropylethylamine (61.9 mL) was further added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr. A 1N aqueous sodium hydroxide solution (140 mL) was added to neutralize the reaction mixture and water (472.5 mL) was further added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with 30% acetonitrile to give diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate (61.5 g, yield 92%).

The obtained crystals were dissolved in 90% ethanol by heating, warm water was added at 60-65°C, a seed crystal was added with stirring and the mixture was cooled to room temperature to give crystals. melting point: 208-209°C.

Example 146

A mixture of dimethyl 4-aminobenzylphosphonate (258 mg), (2E)-3-[5-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (218 mg), 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole hydrate (184 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (230 mg) and N,N-dimethylformamide (8 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was poured into a 0.5N aqueous hydrochloric acid solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The obtained solid was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give dimethyl 4-{[(2E)-3-[5-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-

129

yl]prop-2-enoyl]amino}benzylphosphonate (123 mg, yield 30%) as colorless prism crystals. melting point: 176-177°C.

In the similar manner as in Example 146, the compounds described in Examples 147-155 were produced.

Example 147

Diethyl 4-[{(2E)-3-[5-(3-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino]benzylphosphonate

yield: 37%. Colorless prism crystals. melting point:208-210°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 148

Dimethyl 4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzylphosphonate

yield: 24%. Colorless prism crystals. melting point:247-248°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 149

Diethyl [4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

yield: 31%. Colorless prism crystals. melting point:262-263°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 150

Diethyl 4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzylphosphonate

yield: 37%. Colorless prism crystals. melting point: 211-214°C (recrystallized from ethanol-ethyl acetate).

Example 151

Diethyl 4-{[(2E)-3-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-enoyl]amino}benzylphosphonate

yield: 29%. Colorless prism crystals. melting point:228-230°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 152

Diethyl 4-{[(2E)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-enoyl]amino}benzylphosphonate

yield: 34%. Colorless prism crystals. melting point:201-202°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 153

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]acrylamide

yield: 74%. Colorless prism crystals. melting point:117-118°C (recrystallized from ethyl acetate-isopropyl ether).

Example 154

Diethyl 4-[({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)methyl]benzylphosphonate

yield: 74%. Amorphous form.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.25 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.11 (2H, d, J=21.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.93-4.08 (4H, m), 4.46-4.50 (2H, m), 5.96-6.02 (1H, m), 6.15 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.15-7.36 (9H, m), 7.74 (1H, s).

Example 155

(2E)-N-{4-[(2,4-Dioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 75%. Colorless prism crystals. melting point:245-247°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 156

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]acrylamide (8.4 g), thionyl chloride (2.59 mL) and tetrahydrofuran (70 mL) was heated under reflux for 3 hrs. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with water and then saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give a solid (6.22 g). To a mixture of 1,3-oxazolidine-2,4-dione (123.3 mg) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 48.8 mg) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The obtained solid (300 mg) was added to the reaction mixture and the mixture was further stirred overnight at room temperature. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was

washed successively with 0.1N hydrochloric acid, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give (2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide as yellow prism crystals (132 mg, yield 37%). melting point:239-240°C.

In the similar manner as in Example 146, the compounds described in Examples 157-158 were produced.

Example 157

(2E)-N-{4-[(2,5-Dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide
yield: 53%. Yellow prism crystals. melting point:249-250°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 158

(2E)-N-{4-[(2,6-Dioxo-1-piperidinyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide
yield: 65%. Colorless prism crystals. melting point:218-220°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 159

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (1.0 g), oxalyl chloride (618 mg), tetrahydrofuran (60 mL) and N,N-dimethylformamide (2 drops) was stirred at room temperature for 2 hrs. The reaction mixture was concentrated and diluted with N,N-dimethylacetamide (50 mL). 4-(1H-Imidazol-1-ylmethyl)aniline (844 mg) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature. Water was poured into the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The obtained solid was recrystallized from acetone-hexane to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide as pale-yellow prism crystals (1.41 g, yield 86%). melting point:213-214°C.

In the similar manner as in Example 146, the compounds described in Examples 160-179 were produced.

Example 160

(2E)-N-[4-(2-Amino-2-oxoethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 46%. Colorless prism crystals. melting point:253-255°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 161

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 86%. Colorless prism crystals. melting point:189-191°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 162

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(2-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 74%. Colorless prism crystals. melting point:271-272°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 163

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 90%. Colorless prism crystals. melting point:225-226°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 164

Methyl 1-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate

yield: 87%. Colorless prism crystals. melting point:203-205°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 165

(2E)-N-(4-Acetylphenyl)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 65%. Colorless prism crystals. melting point:204-205°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 166

(2E)-N-[4-(Acetylamino)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-

1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 87%. Colorless prism crystals. melting point:281-282°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 167

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]acrylamide

yield: 85%. Colorless prism crystals. melting point:198-200°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 168

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-methylphenyl)acrylamide

yield: 85%. Colorless prism crystals. melting point:178-180°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 169

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[3-(hydroxymethyl)phenyl]acrylamide

yield: 42%. Colorless prism crystals. melting point:130-132°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 170

tert-Butyl 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzylcarbamate

yield: 69%. Colorless prism crystals. melting point:222-223°C (recrystallized from acetone-isopropyl ether).

Example 171

(2E)-N-{4-[(4-Ethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 30%. Colorless prism crystals. melting point:224-226°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 172

(2E)-N-{4-[(5,6-Dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 74%. Colorless prism crystals. melting point:279-280°C (recrystallized from acetone-methanol).

Example 173

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 58%. Colorless prism crystals. melting point:263-264°C (recrystallized from acetone-methanol).

Example 174

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[hydroxy(phenyl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 50%. Colorless prism crystals. melting point:192-195°C (recrystallized from ethyl acetate).

Example 175

(2E)-N-(4-Benzylphenyl)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 28%. Colorless prism crystals. melting point:226-227°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 176

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-indazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 71%. Colorless prism crystals. melting point:146-148°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 177

(2E)-N-[4-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-ylmethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 41%. Colorless prism crystals. melting point:226-227°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 178

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(2H-indazol-2-ylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 53%. Colorless prism crystals. melting point:231-232°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 179

(2E)-N-[4-(2H-1,2,3-Benzotriazol-2-ylmethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyraz l-4-yl]acrylamide

yield: 50%. Col rless prism crystals. melting point:222-223°C (recrystallized from acetone-hexane).

132

Example 180

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (600 mg), oxalyl chloride (260 μL), tetrahydrofuran (10 mL) and N,N-dimethylformamide (2 drops) was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction mixture was concentrated and diluted with N,N-dimethylacetamide (10 mL). Ethyl 4-aminobenzoate (482 mg) was added and the mixture was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction mixture was poured into a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The obtained solid was recrystallized from acetone-hexane to give ethyl 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzoate (810 mg, yield 84%) as colorless needle crystals. melting point: 202-203°C.

In the similar manner as in Example 180, the compounds described in Examples 181-206 were produced.

Example 181

(2E)-N-[4-(Aminosulfonyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 39%. Pale-yellow prism crystals. melting point:300-305°C (decomposition) (recrystallized from acetone-isopropyl ether).

Example 182

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)acrylamide

yield: 65%. Colorless prism crystals. melting point:259-260°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 183

4-({(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzamide

yield: 76%. Colorless prism crystals. melting point:276-278°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 184

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[2-(hydroxymethyl)phenyl]acrylamide

yield: 22%. Colorless prism crystals. melting point:119-120°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 185

(2E)-N-[4-(1H-Benzimidazol-1-ylmethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 79%. Pale-yellow prism crystals. melting point:243-244°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 186

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]phenyl}acrylamide

yield: 82%. Colorless prism crystals. melting point:205-206°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 187

(2E)-3-{5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-N-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]phenyl}acrylamide

yield: 71%. Colorless prism crystals. melting point:160-162°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 188

Ethyl 4-{[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]amino}-4-oxobutanoate

yield: 57%. Colorless prism crystals. melting point:195-197°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 189

(2E)-N-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 62%. Colorless prism crystals. melting point:233-234°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 190

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 63%. Colorless prism crystals. melting point:232-233°C

133

(recrystallized from ethanol-hexane).

Example 191

(2E)-N-{4-[(2-Ethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 56%. Colorless prism crystals. melting point:237-238°C (recrystallized from ethanol-hexane).

Example 192

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 75%. Colorless prism crystals. melting point:202-203°C (recrystallized from ethanol-hexane).

Example 193

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 25%. Colorless prism crystals. melting point:192-193°C (recrystallized from ethanol-hexane).

Example 194

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 50%. Colorless prism crystals. melting point:252-253°C (recrystallized from ethanol-hexane).

Example 195

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide

yield: 10%. Colorless prism crystals. melting point:238-239°C (recrystallized from ethanol-ethyl acetate).

Example 196

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 74%. Colorless prism crystals. melting point:178-179°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 197

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]acrylamide

yield: 63%. Pale-yellow prism crystals. melting point:200-201°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 198

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 83%. Pale-yellow prism crystals. melting point:210-211°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 199

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide

yield: 78%. Colorless prism crystals. melting point:233-234°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 200

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[2-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl}phenyl)acrylamide

yield: 38%. Colorless prism crystals. melting point:229-230°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 201

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(5-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 50%. Colorless prism crystals. melting point:260-261°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 202

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 57%. Colorless prism crystals. melting point:202-203°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 203

(2E)-N-{4-[(1,1-Dioxide-4-thiomorpholinyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 73%. Colorless prism crystals. melting point:237-238°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 204

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-

134

(methylthio)phenyl]acrylamide

yield: 76%. Colorless prism crystals. melting point:164-165°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 205

(2E)-N-(4-Benzoylphenyl)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 82%. Colorless prism crystals. melting point:110-112°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 206

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(phenylsulfonyl)phenyl]acrylamide

yield: 61%. Colorless prism crystals. melting point:169-172°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 207

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]acrylamide (8.4 g), thionyl chloride (2.59 mL) and tetrahydrofuran (70 mL) was heated under reflux for 3 hrs. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with water and then saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give a solid (6.22 g). A mixture of this solid (1.0 g), sodium thiomethoxide (0.57 g) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 40°C for 14 hrs. The reaction mixture was poured into a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give (2E)-3-{1-methyl-5-[4-(methylthio)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-N-{4-[(methylthio)methyl]phenyl}acrylamide as crystals (650 mg) from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:1, v/v). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless

prism crystals. melting point:145-146°C.

Example 208

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]acrylamide (8.4 g), thionyl chloride (2.59 mL) and tetrahydrofuran (70 mL) was heated under reflux for 3 hrs. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with water and then saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give a solid (6.22 g). A mixture of this solid (300 mg), sodium thiomethoxide (56.9 mg) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was poured into a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(methylthio)methyl]phenyl}acrylamide as crystals (125 mg) from a fraction eluted wit hexane-ethyl acetate (1:1-0:1, v/v). Recrystallization thereof from acetone-hexane gave colorless prism crystals. melting point:165-168°C.

In the similar manner as in Example 208, the compounds described in Examples 209-214 were produced.

Example 209

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(methoxymethyl)phenyl]acrylamide

Colorless prism crystals. melting point:170-171°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 210

(2E)-N-{4-[(Ethylthio)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

Colorless prism crystals. melting point:157-158°C

(recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 211

(2E)-N-{4-[(tert-Butylthio)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

Colorless prism crystals. melting point:166-168°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 212

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(phenylthio)methyl]phenyl}acrylamide

Colorless prism crystals. melting point:197-198°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 213

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(1H-1,2,3-triazol-4-ylthio)methyl]phenyl}acrylamide

Colorless prism crystals. melting point:182-183°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 214

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl}phenyl)acrylamide

Colorless prism crystals. melting point:150-152°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 215

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(methylthio)methyl]phenyl}acrylamide (600 mg), m-chloroperbenzoic acid (387 mg) and tetrahydrofuran (50 mL) was stirred at 0°C for 20 min. A saturated aqueous sodium sulfite solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The obtained solid was recrystallized from acetone-hexane to give (2E)-3-(5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(4-((methylsulfinyl)methyl)phenyl)acrylamide (340 mg, yield 54%) as colorless prism crystals. melting point:

240-241°C.

In the similar manner as in Example 215, the compounds described in Examples 216-221 were produced.

Example 216

(2E)-N-{4-[(Ethylsulfinyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 66%. Colorless prism crystals. melting point:228-229°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 217

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(methylsulfinyl)phenyl]acrylamide

yield: 62%. Colorless prism crystals. melting point:260-261°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 218

(2E)-N-{4-[(tert-Butylsulfinyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 33%. Colorless prism crystals. melting point:242-243°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 219

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(phenylsulfinyl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 47%. Colorless prism crystals. melting point:236-237°C (recrystallized from acetone-methanol).

Example 220

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfinyl]methyl}phenyl)acrylamide

yield: 66%. Colorless prism crystals. melting point:179-183°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 221

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(1H-1,2,3-triazol-4-ylsulfinyl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 54%. Colorless prism crystals. melting point:179-183°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 222

136

A mixture of (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(methylthio)methyl]phenyl}acrylamide (600 mg), m-chloroperbenzoic acid (780 mg) and tetrahydrofuran (50 mL) was stirred at 0°C for 20 min. A saturated aqueous sodium sulfite solution was added to the reaction mixture, and the mixture was further stirred for 10 min. and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The obtained solid was recrystallized from acetone-hexane to give (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenyl}acrylamide (490 mg, yield 75%) as colorless prism crystals. melting point: 251-252°C.

In the similar manner as in Example 222, the compounds described in Examples 223-227 were produced.

Example 223

(2E)-N-{4-[(Ethylsulfonyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 64%. Colorless prism crystals. melting point:257-258°C (recrystallized from ethyl acetate-hexane).

Example 224

(2E)-N-{4-[(tert-Butylsulfonyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide

yield: 71%. Colorless prism crystals. melting point:260-261°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 225

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(phenylsulfonyl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 66%. Colorless prism crystals. melting point:223-224°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 226

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-{[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl]methyl}phenyl)acrylamide

yield: 21%. Colorless prism crystals. melting point:224-225°C

(recrystallized from acetone-hexane).

Example 227

(2E)-3-[5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(1H-1,2,3-triazol-4-ylsulfonyl)methyl]phenyl}acrylamide

yield: 45%. Colorless prism crystals. melting point:204-206°C (recrystallized from acetone-hexane).

Example 228

A mixture of diethyl {3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]benzyl}phosphonate (8.0 g), hydrazine hydrate (4 mL) and methanol (100 mL) was heated under reflux for 14 hrs. The reaction mixture was cooled and the precipitated crystals were removed by filtration. The filtrate was concentrated and a 1N aqueous sodium hydroxide solution (50 mL) was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with water and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give a colorless oil (2.0 g). A mixture of this oil (310 mg), (2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylic acid (246 mg), 1-hydroxy-1H-1,2,3-benzotriazole hydrate (184 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (230 mg) and N,N-dimethylformamide (8 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was poured into a 0.5N aqueous hydrochloric acid solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give diethyl 3-[({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)methyl]benzylphosphonate (391 mg) as an amorphous form from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.24 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.12 (2H, d, J=21.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.93-4.08 (4H, m), 4.27 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.95-6.10 (1H, m), 6.16 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.15-7.37 (9H, m), 7.76

137

(1H, s).

In the similar manner as in Example 228, the compound described in Example 229 was produced.

Example 229

Diethyl 2-[({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)methyl]benzylphosphonate was obtained as an amorphous form (357 mg).

NMR($CDCl_3$)δ: 1.28 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.23 (2H, d, J=21.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.91-4.11 (4H, m), 4.52 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.22 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.14-7.42 (9H, m), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, brs).

In the similar manner as in Example 1, the compounds described in Examples 230-231 were produced.

Example 230

3-[5-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(dimethylphosphonomethyl)phenyl]propionamide

yield: 97%. Colorless crystals.

HPLC analysis: purity 99.6% (retention time: 3.389 min.)

MS(ESI+):462(M+H)

Example 231

Methyl 3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]-2-hydroxypropionate

yield 97%. Colorless crystals.

HPLC analysis: purity 80% (retention time: 3.385 min.)

MS(ESI+):424(M+H)

Example 232

A mixture of methyl 3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]-2-hydroxypropionate (1.34 g), a 2N aqueous sodium hydroxide solution (10 ml) and methanol (20 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was poured into a 1N aqueous hydrochloric acid solution (100 ml). The precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried to give 3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-

yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]-2-hydroxypropionic acid (800 mg, 62%) as colorless crystals.

HPLC analysis: purity 100% (retention time: 3.216 min.)

MS(ESI+):410(M+H)

Example 233

A mixture of 3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]-2-hydroxypropionic acid (409 mg), ethyl chlorocarbonate (324 mg), triethylamine (405 mg) and ethyl acetate (10 ml) was stirred at 0°C for 1 hr. Conc. aqueous ammonia (10 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was concentrated, and the precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried to give 2-(ethoxycarbonyloxy)-3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]propionamide (471 mg, 98%) as colorless crystals.

HPLC analysis: purity 94.7% (retention time: 3.398 min.)

MS(ESI+):481(M+H)

Example 234

A mixture of ethyl 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzoate (510 mg), a 2N aqueous sodium hydroxide solution (1.29 mL) and ethanol (20 mL) was stirred at 50°C for 14 hrs. 1N Hydrochloric acid (2.6 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and then with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The obtained solid was recrystallized from acetone-hexane to give 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzoic acid (390 mg, yield 82%) as colorless prism crystals. melting point: 291-292°C.

Of the compounds obtained in the aforementioned Examples, the compounds having different names are indicated in the following by the different names.

Example 1

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 2

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 4

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 5

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 6

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(3-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 7

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(3-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 8

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 9

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 10

Dimethyl (4-{[(2E)-3-(1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-enoyl]amino}benzyl)phosphonate

Example 11

Diethyl (4-{[(2E)-3-(1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-enoyl]amino}benzyl)phosphonate

Example 12

Dimethyl {4-[((2E)-3-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}prop-2-enoyl)amino]benzyl}phosphonate

Example 13

Diethyl {4-[((2E)-3-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}prop-2-enoyl)amino]benzyl}phosphonate

Example 14

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 15

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 16

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 17

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 18

Dimethyl [4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(1-naphthyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 19

Diethyl [4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(1-naphthyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 20

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 21

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyraz l-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 22

Dimethyl [4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 23

Diethyl [4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 28

Diethyl [3-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-

yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 29

Diethyl [2-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 30

Dibutyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 31

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]phosphonate

Example 32

Diethyl {2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]ethyl}phosphonate

Example 33

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)-3-methylbenzyl]phosphonate

Example 34

Diethyl [4-({(2E)-3-[1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 35

Diethyl [4-({(2E)-3-[1-benzyl-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 36

Dimethyl [4-({(2E)-3-[1-ethyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 37

Diethyl [4-({(2E)-3-[1-ethyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 38

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 39

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 40

Dimethyl {4-{[(2E)-3-(5-cyclohexyl-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-enoyl]amino}benzyl}phosphonate

Example 41

Diethyl (4-{[(2E)-3-(5-cyclohexyl-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-enoyl]amino}benzyl)phosphonate

Example 42

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(2-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 43

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(2-furyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 45

Diethyl [{4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl}(methoxy)methyl]phosphonate

Example 46

Diethyl {[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl](hydroxy)methyl}phosphonate

Example 48

O-Benzyl S-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)phenyl]thiocarbonate

Example 54

Diethyl [4-({(2E)-3-[3-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 55

Diethyl [4-({(2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 56

Diethyl [4-({(2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 57

Diethyl [4-({3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propanoyl}amino)benzyl]phosphonate

Exampl 58

Dimethyl [4-({3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propanbyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 59

Diethyl [4-({3-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]propanoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 61

Diethyl [4-({(2E)-3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 62

Dimethyl [4-({(2E)-3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 63

Diethyl [4-({3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]propanoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 64

Dimethyl [4-({3-[1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-5-yl]propanoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 65

Diethyl [4-({(2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 66

Dimethyl [4-({(2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 67

Diethyl [4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]propanoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 68

Dimethyl [4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]propanoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 69

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 70

Dimethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-4-

yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 71

Diethyl [4-({(2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-5-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 72

Dimethyl [4-({(2E)-3-[4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-thiadiazol-5-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 73

Diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]but-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 74

Diethyl [4-({3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]butanoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 75

Diethyl [4-({(2Z)-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 76

Dimethyl [4-({(2Z)-3-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 77

Diethyl [4-({(2Z)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate

Example 80

Diethyl [4-{[3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoyl]amino}benzyl]phosphonate

Example 81

Ethyl (4-{[3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)acetate

Example 82

Methyl 4-{[3-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoyl]amino}benzoate

Experimental Example 1

Using rat C6 glioma cells, the GDNF production promoting action of the compound of the present invention was evaluated.

141

Rat C6 glioma cells (ATCC) were grown in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) containing 10% FBS (Fetal Bovine Serum) in a collagen type 1 coated 75 cm^2 culture flask (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.) until near confluent, detached by trypsin treatment and washed once with DMEM containing 10% FBS.

The cells after washing were diluted with 10% FBS-containing DMEM to a concentration of $5x10^4$/mL and seeded at 0.3 mL/well in each well of collagen type 1 coated 48 well culture dish (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.). After 3 days, the culture in the culture dish was placed in a 1% BSA (bovine serum albumin, Sigma)-containing DMEM medium supplemented with various concentrations of test compound, and further cultured for 2 days. The culture supernatant was recovered and preserved at -80°C until measurement of GDNF.

The content of GDNF in the culture supernatant was measured by the following ELISA Method.

Anti-GDNF antibody (MAB212, R&D) was diluted with TBS (Tris buffered physiological saline: 25 mmol/L Tris-HCl (pH 8.0), 150 mmol/L NaCl) to 2 μg/mL and dispensed at 0.1 mL/well to each well of a 96-well immunoplate. The 96-well immunoplate was incubated overnight at 4°C and washed once with TBS containing Tween 20 at 0.05% (hereinafter to be abbreviated as TBST). A blocking solution (TBS containing 1% BSA and 5% sucrose) was added at 0.2 mL/well to each well after washing, and the plate was incubated at room temperature for 1 hr., after which each well was washed twice with TBST. The culture supernatant (0.1 mL) of the aforementioned C6 cells was added to each well after washing and the plate was incubated at room temperature for 3 hrs., after which the wells were washed 5 times with TBST. The 500-fold diluted anti-GDNF antibody (G2791, Promega) was added by 0.1 mL to each well after washing, incubated at room temperature for 2 hrs. and washed 5 times with TBST. A 5000-fold diluted horseradish peroxidase-labeled anti-chicken IgY antibody (G1351, Promega) was added at 0.1 mL/well

to each well after washing, incubated at room temperature for 2 hrs. and washed 5 times with TBST. A substrate solution (TMB substrate solution, BIO-RAD) was added at 0.1 mL/well to each well after washing and allowed to develop color at room temperature for 8 min. To stop the reaction, 0.1 mL of 1 mol/L phosphoric acid was added to each well in coloring developing reaction. The absorbance of the reaction solution at 450 nm wavelength was measured.

In the same manner as above except the test compound was not used, the ELISA Method was performed and this was used as a control group.

Using various concentrations of GDNF (Promega), ELISA Method was performed in the same manner as above and standard line was prepared.

From the aforementioned absorbance and standard line, GDNF content in a sample was calculated and the concentration (EC_{50}), which causes 50% increase of GDNF relative to the control group was calculated from the regression line. The results are shown in Table 1.

[Table 1]

Example number	EC_{50} value (μmol/L)
1	0.2
2	0.4
5	1.0
9	2.5
11	0.9
27	0.5
49	1.6
50	0.4
60	0.8
61	0.4
71	1.7
91	0.49

110	0:31
121	0.18
140	0.22
147	0.46
149	0.51
159	0.12
161	0.13
163	0.19
185	0.3
190	0.59
192	0.54
193	0.16
195	0.12
222	0.12
223	0.036

As shown in Table 1, the compound of the present invention has GDNF production promoting action.

Experimental Example 2

Using PC12 cells, the neuroprotective action of the compound of the present invention was evaluated.

PC12 cells were precultured for one day in a DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) culture solution containing 10% FCS (Fetal Calf Serum) in an incubator at 37°C, 5% CO_2, and seeded at $5x10^3$/well in a 24 well plate (Falcon) in the same medium. After the cells adhered to the bottom surface, the culture was changed to a DMEM culture solution containing 0.5% FCS and 2 ng/mL of NGF (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). After culturing overnight, the test compound was added at a concentration of 0.3-3.0 μmol/L and the cells were cultured for two more days. Gultalaldehyde was added to the cultured to a final concentration of 2% and the cells were fixed for 1 hr., after which stained with a Diff-Quick (International Reagents Corporation). The cells were washed, dried with air and

observed under a microscope.

As a result, the cells treated with the compounds of Example 2, Example 49, Example 60, Example 110, Example 149, Example 159, Example 161, Example 185, Example 192, Example 222 and Example 223 showed promoted formation of neurite network, which demonstrated that these compounds have a neuroprotective action.

Formulation Example 1 (production of capsule)

1) compound of Example 1	30 mg
2) cellulose fine powder	10 mg
3) lactose	19 mg
4) magnesium stearate	1 mg
total	60 mg

1), 2), 3) and 4) were mixed and filled in gelatin capsules.

Formulation Example 2 (production of tablet)

1) compound of Example 1	30 g
2) lactose	50 g
3) corn starch	15 g
4) carboxymethylcellulose calcium	44 g
5) magnesium stearate	1 g
1000 tablets total	140 g

The total amount of 1), 2) and 3) and 30 g of 4) were kneaded with water and, after drying in vacuo, granulated. The granules were mixed with 14 g of 4) and 1 g of 5) and punched with a tableting machine. In this way, 1000 tablets containing 30 mg of the compound of Example 1 per tablet are obtained.

Industrial Applicability

The compound of the present invention has superior neurotrophic factor production or secretion promoting action and is useful for the prophylaxis or treatment of neuropathy and the like.

This application is based on a patent application No. 2002-320153 filed in Japan, the contents of which are all hereby

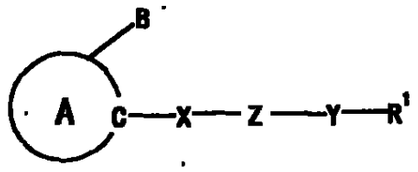
incorporated by reference.

The references cited herein, including patents and patent applications, are hereby incorporated in their entireties by reference, to the extent that they have been disclosed herein.

5

Claims

1. An agent for preventing or treating neuropathy, which comprises a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, -NR^2-, -$CONR^2$- or -NR^2CO- (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

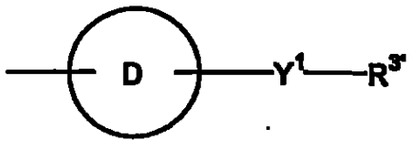
R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof.

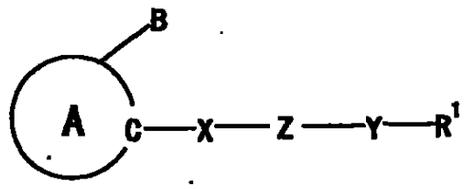
2. The agent of claim 1, wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole or tetrazole ring.

3. The agent of claim 1, wherein the optionally substituted cyclic group represented by R^1 is a group represented by the formula:



wherein D is a ring optionally further having substituents; Y^1 is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; $R^{3'}$ is a group of the formula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ or $-PO_3R^4R^5$ wherein R^4 and R^5 are the same or different and each is a hydrogen atom, a hydrocarbon group or a heterocyclic group, and R^4 and R^5 may form a heterocycle together with the adjacent oxo-substituted phosphorus atom and two oxygen atoms, or an optionally substituted heterocyclic group.

4. An agent for promoting production or secretion of a neurotrophic factor, which comprises a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

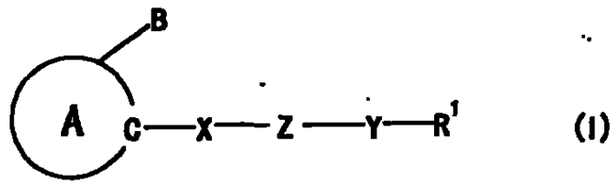
R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof.

5. The agent of claim 4, wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole or tetrazole ring.

6. An agent for ameliorating pain comprising a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

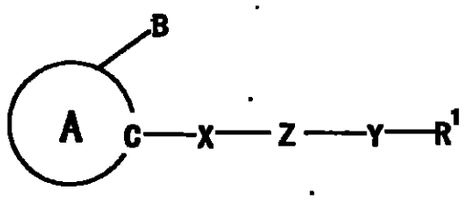
R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be $-O-$,

or a salt thereof.

7. The agent of claim 6, wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole or tetrazole ring.

8. A neuroprotective agent comprising a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, -NR^2-, -$CONR^2$- or -NR^2CO- (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

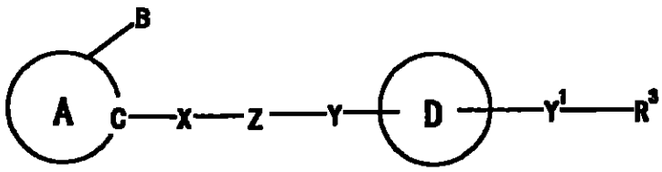
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof.

9. A compound represented by the formula



(II)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

Y and Y^1 are the same or different and each is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

D is a ring optionally further having substituent(s);

R^3 is an optionally substituted acyl group or an optionally substituted heterocyclic group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

and provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is pyrazole, X is methylene, Z is -S- and Y is a bond, then the ring represented by D should not be oxadiazole,

or a salt thereof.

10. The compound of claim 9, wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole or tetrazole ring.

11. The compound of claim 9, wherein the optionally substituted acyl group represented by R^3 is a group of the formula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ or $-PO_3R^4R^5$ wherein R^4 and R^5 are the same or different and each is a hydrogen atom, a hydrocarbon group or a heterocyclic group, and R^4 and R^5 may form a heterocycle together with the adjacent oxo-substituted phosphorus atom and two oxygen atoms.

12. Th compound of claim 9, wherein the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is a pyrazole ring.

13. The compound of claim 9, wherein B is an optionally substituted aromatic hydrocarbon group or an optionally substituted aromatic heterocyclic group.

14. The compound of claim 9, wherein X is a divalent C_{1-8} aliphatic hydrocarbon group.

15. The compound of claim 9, wherein Z is $-CONR^2-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group).

16. The compound of claim 9, wherein Y is a bond or a C_{1-4} alkylene.

17. The compound of claim 9, wherein Y^1 is a bond or a C_{1-4} alkylene.

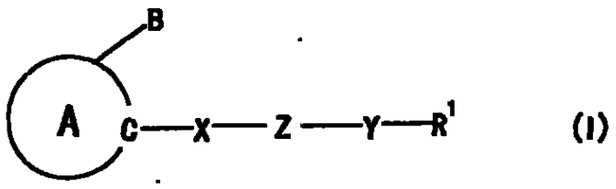
18. The compound of claim 9, wherein the ring represented by D is a C_{6-14} aromatic hydrocarbon ring.

19. The compound of claim 9, which is diethyl [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate;
(2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide;
(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide;
(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide;
diethyl [4-({(2E)-3-[1-methyl-5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-enoyl}amino)benzyl]phosphonate;

(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(3-methyl-2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)methyl]phenyl}acrylamide;
(2E)-N-[4-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)phenyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide;
(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenyl}acrylamide;
(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-{4-[hydroxy(2-pyridinyl)methyl]phenyl}acrylamide;
(2E)-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]acrylamide; or
(2E)-N-{4-[(ethylsulfonyl)methyl]phenyl}-3-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acrylamide.

20. A pharmaceutical agent comprising the compound of claim 9 or a prodrug thereof.

21. A method for preventing or treating neuropathy in a mammal, which comprises administering a compound represented by the formula:



(I)

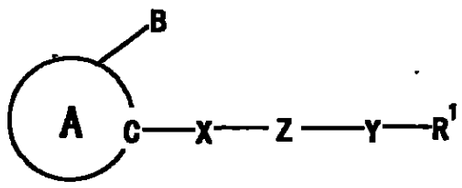
wherein
ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);
B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;
X is a divalent acyclic hydrocarbon group;
Z is $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, to said mammal.

22. A method for promoting production or secretion of a neurotrophic factor in a mammal, which comprises administering a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

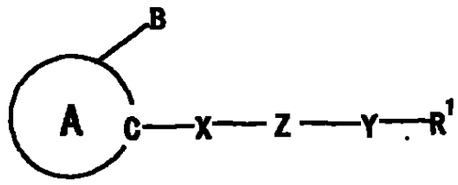
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, to said mammal.

23. A method for ameliorating pain in a mammal, which comprises administering a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

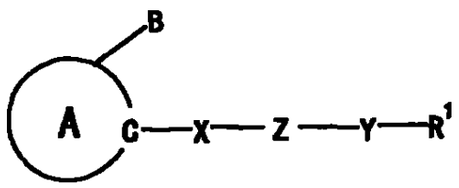
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should n t be -O-,

or a salt thereof, to said mammal.

24. A method for protecting a nerve in a mammal, which comprises administering a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 r more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, -NR^2-, -$CONR^2$- or -NR^2CO- (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

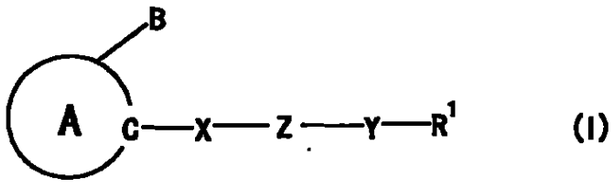
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, to said mammal.

25. Use of a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, -NR^2-, -$CONR^2$- or -NR^2CO- (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

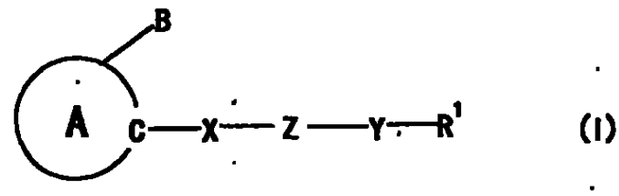
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, for the production of an agent for preventing or treating neuropathy.

26. Use of a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

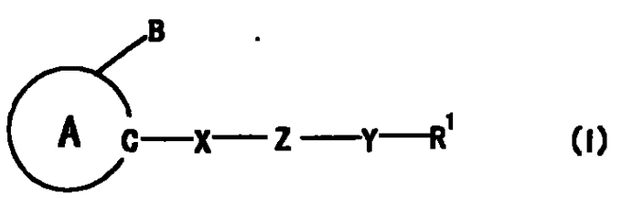
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, for the production of an agent for promoting production or secretion of a neurotrophic factor.

27. Use of a compound represented by the formula:



(I)

wherein

149

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

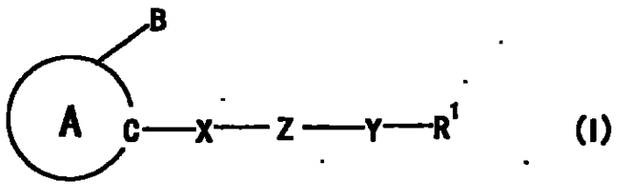
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, for the production of an agent for ameliorating pain.

28. Use of a compound represented by the formula:



(I)

wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

Z is -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ or $-NR^2CO-$ (R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group);

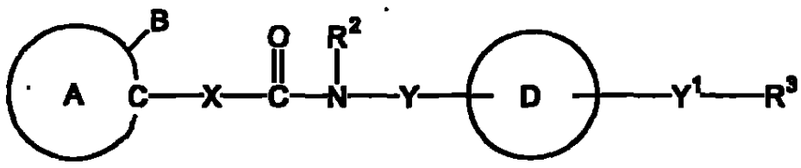
Y is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group; and

R^1 is an optionally substituted cyclic group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted acyl group,

provided that when the 5-membered aromatic heterocycle represented by ring A is imidazole, then Z should not be -O-,

or a salt thereof, for the production of a neuroprotective agent.

29. A production method of a compound represented by the formula:



wherein

ring A is a 5-membered aromatic heterocycle containing 2 or more nitrogen atoms, which may further have substituent(s);

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a divalent acyclic hydrocarbon group;

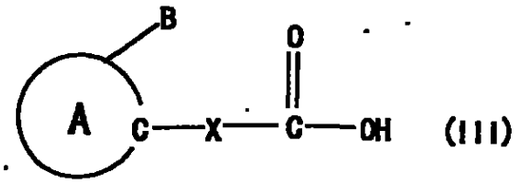
R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group;

Y and Y^1 are the same or different and each is a bond or a divalent acyclic hydrocarbon group;

D is a ring optionally further having substituent(s); and

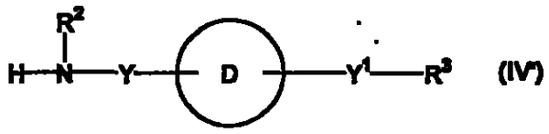
R^3 is an optionally substituted acyl group or an optionally substituted heterocyclic group,

or a salt thereof, which comprises reacting a compound represented by the formula:



(III)

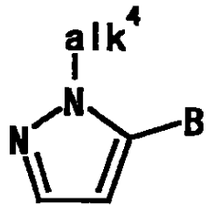
wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof, with a compound represented by the formula:



(IV')

wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof.

30. A production method of a compound represented by the formula:



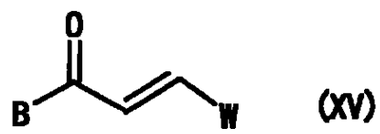
(XVI)

wherein

B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group, and

alk^4 is a C_{1-6} alkyl group or a C_{7-13} aralkyl group,

or a salt thereof, which comprises reacting a compound represented by the formula:



(XV)

wherein W is -OH or $-N(alk^2)(alk^3)$ wherein alk^2 and alk^3 are the same or different and each is a C_{1-6} alkyl group, and B is as defined above, or a salt thereof, with a C_{1-6} alkylhydrazine or a C_{7-13} aralkylhydrazine in the presence of an acid.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 03/13901

151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/381 A61K31/4155 A61K31/4174 A61K31/4178 A61K31/4184
A61K31/427 A61K31/4402 A61K31/4439 A61K31/5377 C07D417/10
C07D417/12 C07D403/10 C07D403/12 C07D417/04 C07D231/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, MEDLINE, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2003 049702 A (AMGEN INC) 19 June 2003 (2003-06-19) claims and in particular the uses of claim 173; in the description, see in particular compound 212 on page 335	1,2,4-8, 21-28
P,X	WO 2002 098852 A (PIERRE FABRE MEDICATENT, FR.) 12 December 2002 (2002-12-12) examples	1,2,4-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 February 2004	04/03/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Elliott, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 03/13901

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07F9/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MONTEIRO, TANIA MARIA ET AL: "Synthesis and analgesic activity of new pyrazole-4-carboxanilides and (E)-3-pyrazol-4-ylpropenanilides" REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA, vol. 49, no. 4, 1999, pages 153-160, XP009025355 ISSN: 0484-811X figure 4	1,2,4-8, 23,27

-/---

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 February 2004	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Elliott, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRATENKO, M. K. ET AL: "Functionally Substituted 3-Heterylpyrazoles: XI. 3-'3-Aryl(heteryl)pyrazo 4-yl!propenoic and Propanoic acids" RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (TRANSLATION OF ZHURNAL ORGANICHESKO KHIMII), vol. 38, no. 8, 2002, pages 1171-7, XP009025357 ISSN: 1070-4280 compounds VIf-h & VIId-f	1,2,4-8
X	WO 2000 075120 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., USA) 14 December 2000 (2000-12-14) page 282, 3rd compound from the bottom page 296, bottom compound page 375, middle compound	1,4,6,8
X	EP 1 148 053 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 24 October 2001 (2001-10-24) page 81, paragraph 181	1,4,6,8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 12, 31 October 1998 (1998-10-31) & JP 10 195063 A (DAI ICHI SEIYAKU CO LTD), 28 July 1998 (1998-07-28) abstract	1,2,4-8
X	OHTA, MITSUAKI ET AL: "Novel 5-hydroxytryptamine (5-HT3) receptor antagonists. I. Synthesis and structure-activity relationships of conformationally restricted fused imidazole derivatives" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 44, no. 5, May 1996 (1996-05), pages 991-999, XP001179262 ISSN: 0009-2363 compounds 6 & 9 and unsaturated intermediate used in 9's preparation	1,4,6,8
X	US 5 464 860 A (LEPAGE, FRANCIS ET AL) 7 November 1995 (1995-11-07) table II, compound 9	1,2,4-8
X	US 5 250 504 A (MARAVETZ, LESTER L.) 5 October 1993 (1993-10-05) table 1, compounds 46 & 47	1,2,4-8
X	US 4 835 280 A (MARTENS, ALFRED ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) examples 18F,,19C	1,2,4-8

-/—

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP 03/13901

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG, YUENLANG ET AL: "Chemotherapeutic studies on schistosomiasis. XXXIII. Synthesis of beta-(5-nitroimidazol-2-yl) acrylamides and related compounds" YIYAO GONGYE (PHARMACEUTICAL INDUSTRY), vol. 17, no. 10, 1986, pages 444-8, XP009025354 ISSN: 0255-7223 compounds F-31142, F-31144, F-31145, 40001, 40004 & 40005	1,4,6,8
X	EP 0 153 850 A (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 4 September 1985 (1985-09-04) page 23, compound 6 page 19, example 3	1,4,6,8
X	US 4 172 136 A (BERGER, HERBERT ET AL) 23 October 1979 (1979-10-23) examples 10,12,15	1,2,4-8
X	US 3 702 330 A (HOFF, DALE R. ET AL) 7 November 1972 (1972-11-07) examples 6,7,10	1,4,6,8
X	LING Y Z ET AL: "17-Imidazolyl, pyrazolyl, and isoxazolyl androstene derivatives. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome C17,20-lyase (P450(17 alpha)." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 20, 26 September 1997 (1997-09-26), pages 3297-3304, XP002270332 ISSN: 0022-2623 Scheme 3, step ii	30
X	PLATE R ET AL: "Synthesis and muscarinic activities of 3-(pyrazolyl)-1,2,5,6-tetrahyd ropyridine derivatives." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 4, no. 2, February 1996 (1996-02), pages 227-237, XP002270333 ISSN: 0968-0896 Schemes 1 and 3	30

-/—

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEE C S ET AL: "Carbon-carbon-linked (pyrazolylphenyl)oxazolidinones with antibacterial activity against multiple drug resistant gram-positive and fastidious gram-negative bacteria." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 12, December 2001 (2001-12), pages 3243-3253, XP002270334 ISSN: 0968-0896 Scheme 1, step f	30
X	PLATE R ET AL: "Synthesis and in vitro muscarinic activities of a series of 3-(pyrazol-3-yl)-1-azabicyclo'2.2.2!octane s." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 8, no. 2, February 2000 (2000-02), pages 449-454, XP002270335 ISSN: 0968-0896 Scheme 1, step e	30
X	HARPER R W ET AL: "Leukotriene B4 (LTB4) receptor antagonists: a series of (hydroxyphenyl)pyrazoles." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 15, 22 July 1994 (1994-07-22), pages 2411-2420, XP002270336 ISSN: 0022-2623 page 2416, column 1, line 15 - line 29	30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP 03/13901

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-18, 20-29 (all partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

154

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-18, 20-29 (all partially)

Present claims 1-19, 20-29 relate to (products comprising and the use of) an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed.

For the above reasons the search has therefore been restricted to that which the International Search Authority believes to be the essence of the application, namely to compounds where ring A is as defined in claim 1, groups X, Z and Y together form an acylamide linker and R1 is a (substituted) phenylene group. All the preferred compounds of claim 19 are covered by this particular generic group of compounds.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP 03/13901

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2003049702	A	19-06-2003	WO	03049702 A2	19-06-2003
			US	2003195201 A1	16-10-2003
			WO	03099284 A1	04-12-2003
WO 2002098852	A	12-12-2002	FR	2825706 A1	13-12-2002
			WO	02098852 A2	12-12-2002
WO 2000075120	A	14-12-2000	AU	5725400 A	28-12-2000
			BG	106276 A	31-10-2002
			BR	0011585 A	19-03-2002
			CA	2371158 A1	14-12-2000
			CN	1359380 T	17-07-2002
			CZ	20014213 A3	17-04-2002
			EE	200100659 A	17-02-2003
			EP	1181283 A1	27-02-2002
			HU	0202897 A2	28-12-2002
			JP	2003501420 T	14-01-2003
			NO	20015045 A	04-02-2002
			NZ	514881 A	31-10-2003
			PL	352714 A1	08-09-2003
			SK	17302001 A3	08-01-2004
			WO	0075120 A1	14-12-2000
			US	2002025976 A1	28-02-2002
			ZA	200108291 A	09-10-2002
EP 1148053	A	24-10-2001	AU	3076700 A	18-08-2000
			EP	1148053 A1	24-10-2001
			US	6677333 B1	13-01-2004
			WO	0044726 A1	03-08-2000
JP 10195063	A	28-07-1998	NONE		
US 5464860	A	07-11-1995	FR	2639636 A1	01-06-1990
			FR	2662692 A1	06-12-1991
			US	5258397 A	02-11-1993
			AT	97664 T	15-12-1993
			DE	68910945 D1	05-01-1994
			DE	68910945 T2	19-05-1994
			EP	0371876 A1	06-06-1990
			US	5059614 A	22-10-1991
			EP	0459887 A1	04-12-1991
US 5250504	A	05-10-1993	US	5198014 A	30-03-1993
US 4835280	A	30-05-1989	DE	3501497 A1	24-07-1986
			AT	59649 T	15-01-1991
			AU	580832 B2	02-02-1989
			AU	5224586 A	24-07-1986
			DD	253620 A5	27-01-1988
			DE	3676313 D1	07-02-1991
			DK	20786 A	19-07-1986
			EP	0189103 A2	30-07-1986
			ES	8801832 A1	01-05-1988
			ES	8900123 A1	16-03-1989
			FI	860228 A ,B,	19-07-1986
			FI	893090 A	22-06-1989
			GR	860144 A1	16-05-1986
			HU	41791 A2	28-05-1987

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International [illegible]ication No
PCT/JP 03/13901

155

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4835280	A		IL	77582 A	18-01-1990
			JP	61167689 A	29-07-1986
			SU	1470191 A3	30-03-1989
			US	4695567 A	22-09-1987
			ZA	8600360 A	24-09-1986
EP 0153850	A	04-09-1985	JP	1885981 C	22-11-1994
			JP	6004584 B	19-01-1994
			JP	60181072 A	14-09-1985
			CA	1242731 A1	04-10-1988
			DE	3572976 D1	19-10-1989
			EP	0153850 A1	04-09-1985
			US	5006548 A	09-04-1991
US 4172136	A	23-10-1979	DE	2558117 A1	07-07-1977
			AR	213107 A1	15-12-1978
			AT	353259 B	12-11-1979
			AT	950376 A	15-04-1979
			AU	502076 B2	12-07-1979
			AU	2079476 A	29-06-1978
			BE	849614 A1	20-06-1977
			CA	1069515 A1	08-01-1980
			CH	626350 A5	13-11-1981
			DD	127652 A5	05-10-1977
			ES	454299 A1	01-02-1978
			FR	2336128 A1	22-07-1977
			GB	1512763 A	01-06-1978
			HU	173563 B	28-06-1979
			JP	52083370 A	12-07-1977
			NL	7614011 A	27-06-1977
			US	4105772 A	08-08-1978
US 3702330	A	07-11-1972	NONE		

PCT REQUEST

09585

Original (for SUBMISSION) - printed on 29.10.2003 01:34:18 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japan Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	09585
I	Title of invention	AGENT FOR PREVENTING OR TREATING NEUROPATHY
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
II-5	Address:	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	MOMOSE, Yu
III-1-5	Address:	8-7, Sumiregaoka 2-chome, Takarazuka-shi, Hyogo 665-0847 Japan
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

09585

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.10.2003 01:34:18 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	SAKAI, Nozomu
III-2-5	Address:	3-12, Matsumotodori 5-chome, Hyogo-ku, Kobe-shi, Hyogo 652-0045 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MAEKAWA, Tsuyoshi
III-3-5	Address:	2-21, Ioi 1-chome, Ikaruga-cho, Ikoma-gun, Nara 636-0124 Japan
III-3-6	State of nationality	JP
III-3-7	State of residence	JP
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	HAZAMA, Masatoshi
III-4-5	Address:	7-28-102, Satsukigaoka 2-chome, Ikeda-shi, Osaka 563-0029 Japan
III-4-6	State of nationality	JP
III-4-7	State of residence	JP
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	KAWAMURA, Toru
III-5-5	Address:	7-3-510, Hinoikecho, Nishinomiya-shi, Hyogo 662-0084 Japan
III-5-6	State of nationality	JP
III-5-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

09585

158

Original (for SUBMISSION) - printed on 29.10.2003 01:34:18 PM

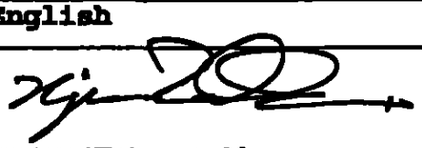
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	SERA, Misayo
III-6-5	Address:	6-20, Yamatecho 4-chome, Suita-shi, Osaka 564-0073 Japan
III-6-6	State of nationality	JP
III-6-7	State of residence	JP
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	TAKASHIMA, Hajime
IV-1-2	Address:	Fujimura Yamato Seimei Bldg., 2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0044 Japan
IV-1-3	Telephone No.	06-6227-1156
IV-1-4	Facsimile No.	06-6227-0260
IV-1-5	e-mail	takatony@nifty.com
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW	
V-3	National Patent (States which have become party to the PCT after the issuance of this version of EASY)	BW	
V-8	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	01 November 2002 (01.11.2002)	
VI-1-2	Number	patent application No. 2002-320153	
VI-1-3	Country	JP	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	–	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	–	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	–	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	–	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	–	

PCT REQUEST

09585

Original (for SUBMISSION) - printed on 29.10.2003 01:34:18 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	–
IX-2	Description	235	–
IX-3	Claims	14	–
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	–
IX-7	TOTAL	256	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	–
IX-9	Original separate power of attorney	✓	–
IX-11	Copy of general power of attorney	✓	–
IX-17	PCT-EASY diskette	–	Diskette
IX-18	Other (specified):	Revenue stamps of transmittal fee for receiving office	–
IX-18	Other (specified):	Submission of certificate of payment for search fee	–
IX-18	Other (specified):	Submission of certificate of payment for international fee	–
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	TAKASHIMA, Hajime	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP

161

PCT REQUEST

09585

Original (for SUBMISSION) - printed on 29.10.2003 01:34:18 PM

10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

162

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09585	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/JP 03/13901	International filing date (day/month/year) 30/10/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/11/2002
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 10 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

[ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

[ ] contained in the international application in written form.

[ ] filed together with the international application in computer readable form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

[ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

[ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

[X] the text is approved as submitted by the applicant.

[ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

[X] the text is approved as submitted by the applicant.

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant.

[ ] None of the figures.

[ ] because the applicant failed to suggest a figure.

[ ] because this figure better characterizes the invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 03/13901

163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/381 A61K31/4155 A61K31/4174 A61K31/4178 A61K31/4184
A61K31/427 A61K31/4402 A61K31/4439 A61K31/5377 C07D417/10
C07D417/12 C07D403/10 C07D403/12 C07D417/04 C07D231/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, MEDLINE, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2003 049702 A (AMGEN INC) 19 June 2003 (2003-06-19) claims and in particular the uses of claim 173; in the description, see in particular compound 212 on page 335	1,2,4-8, 21-28
P,X	WO 2002 098852 A (PIERRE FABRE MEDICATENT, FR.) 12 December 2002 (2002-12-12) examples	1,2,4-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 February 2004	04/03/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Elliott, A

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 03/13901

164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07F9/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MONTEIRO, TANIA MARIA ET AL: "Synthesis and analgesic activity of new pyrazole-4-carboxanilides and (E)-3-pyrazol-4-ylpropenanilides" REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA, vol. 49, no. 4, 1999, pages 153-160, XP009025355 ISSN: 0484-811X figure 4 —— -/—	1,2,4-8, 23,27

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 February 2004	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Elliott, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

165

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRATENKO, M. K. ET AL: "Functionally Substituted 3-Heterylpyrazoles: XI. 3-'3-Aryl(heteryl)pyrazo 4-yl!propenoic and Propanoic acids" RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (TRANSLATION OF ZHURNAL ORGANICHESKO KHIMII), vol. 38, no. 8, 2002, pages 1171-7, XP009025357 ISSN: 1070-4280 compounds VIf-h & VIId-f	1,2,4-8
X	WO 2000 075120 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., USA) 14 December 2000 (2000-12-14) page 282, 3rd compound from the bottom page 296, bottom compound page 375, middle compound	1,4,6,8
X	EP 1 148 053 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 24 October 2001 (2001-10-24) page 81, paragraph 181	1,4,6,8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 12, 31 October 1998 (1998-10-31) & JP 10 195063 A (DAI ICHI SEIYAKU CO LTD), 28 July 1998 (1998-07-28) abstract	1,2,4-8
X	OHTA, MITSUAKI ET AL: "Novel 5-hydroxytryptamine (5-HT3) receptor antagonists. I. Synthesis and structure-activity relationships of conformationally restricted fused imidazole derivatives" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 44, no. 5, May 1996 (1996-05), pages 991-999, XP001179262 ISSN: 0009-2363 compounds 6 & 9 and unsaturated intermediate used in 9's preparation	1,4,6,8
X	US 5 464 860 A (LEPAGE, FRANCIS ET AL) 7 November 1995 (1995-11-07) table II, compound 9	1,2,4-8
X	US 5 250 504 A (MARAVETZ, LESTER L.) 5 October 1993 (1993-10-05) table 1, compounds 46 & 47	1,2,4-8
X	US 4 835 280 A (MARTENS, ALFRED ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) examples 18F,,19C	1,2,4-8

-/—

2

166

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG, YUENLANG ET AL: "Chemotherapeutic studies on schistosomiasis. XXXIII. Synthesis of beta-(5-nitroimidazol-2-yl) acrylamides and related compounds" YIYAO GONGYE (PHARMACEUTICAL INDUSTRY), vol. 17, no. 10, 1986, pages 444-8, XP009025354 ISSN: 0255-7223 compounds F-31142, F-31144, F-31145, 40001, 40004 & 40005	1,4,6,8
X	EP 0 153 850 A (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 4 September 1985 (1985-09-04) page 23, compound 6 page 19, example 3	1,4,6,8
X	US 4 172 136 A (BERGER, HERBERT ET AL) 23 October 1979 (1979-10-23) examples 10,12,15	1,2,4-8
X	US 3 702 330 A (HOFF, DALE R. ET AL) 7 November 1972 (1972-11-07) examples 6,7,10	1,4,6,8
X	LING Y Z ET AL: "17-Imidazolyl, pyrazolyl, and isoxazolyl androstene derivatives. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome C17,20-lyase (P450(17 alpha)." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 20, 26 September 1997 (1997-09-26), pages 3297-3304, XP002270332 ISSN: 0022-2623 Scheme 3, step 11	30
X	PLATE R ET AL: "Synthesis and muscarinic activities of 3-(pyrazolyl)-1,2,5,6-tetrahyd ropyridine derivatives." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 4, no. 2, February 1996 (1996-02), pages 227-237, XP002270333 ISSN: 0968-0896 Schemes 1 and 3	30

-/—

2

167

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEE C S ET AL: "Carbon-carbon-linked (pyrazolylphenyl)oxazolidinones with antibacterial activity against multiple drug resistant gram-positive and fastidious gram-negative bacteria." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 12, December 2001 (2001-12), pages 3243-3253, XP002270334 ISSN: 0968-0896 Scheme 1, step f	30
X	PLATE R ET AL: "Synthesis and in vitro muscarinic activities of a series of 3-(pyrazol-3-yl)-1-azabicyclo'2.2.2!octane s." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 8, no. 2, February 2000 (2000-02), pages 449-454, XP002270335 ISSN: 0968-0896 Scheme 1, step e	30
X	HARPER R W ET AL: "Leukotriene B4 (LTB4) receptor antagonists: a series of (hydroxyphenyl)pyrazoles." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 15, 22 July 1994 (1994-07-22), pages 2411-2420, XP002270336 ISSN: 0022-2623 page 2416, column 1, line 15 - line 29	30

2

International Application No. PCT/EP 03 13901

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-18, 20-29 (all partially)

Present claims 1-19, 20-29 relate to (products comprising and the use of) an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed.

For the above reasons the search has therefore been restricted to that which the International Search Authority believes to be the essence of the application, namely to compounds where ring A is as defined in claim 1, groups X, Z and Y together form an acylamide linker and R1 is a (substituted) phenylene group. All the preferred compounds of claim 19 are covered by this particular generic group of compounds.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP 03/13901

169

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-18, 20-29 (all partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/JP 03/13901

170

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2003049702	A	19-06-2003	WO	03049702 A2	19-06-2003
			US	2003195201 A1	16-10-2003
			WO	03099284 A1	04-12-2003
WO 2002098852	A	12-12-2002	FR	2825706 A1	13-12-2002
			WO	02098852 A2	12-12-2002
WO 2000075120	A	14-12-2000	AU	5725400 A	28-12-2000
			BG	106276 A	31-10-2002
			BR	0011585 A	19-03-2002
			CA	2371158 A1	14-12-2000
			CN	1359380 T	17-07-2002
			CZ	20014213 A3	17-04-2002
			EE	200100659 A	17-02-2003
			EP	1181283 A1	27-02-2002
			HU	0202897 A2	28-12-2002
			JP	2003501420 T	14-01-2003
			NO	20015045 A	04-02-2002
			NZ	514881 A	31-10-2003
			PL	352714 A1	08-09-2003
			SK	17302001 A3	08-01-2004
			WO	0075120 A1	14-12-2000
			US	2002025976 A1	28-02-2002
			ZA	200108291 A	09-10-2002
EP 1148053	A	24-10-2001	AU	3076700 A	18-08-2000
			EP	1148053 A1	24-10-2001
			US	6677333 B1	13-01-2004
			WO	0044726 A1	03-08-2000
JP 10195063	A	28-07-1998	NONE		
US 5464860	A	07-11-1995	FR	2639636 A1	01-06-1990
			FR	2662692 A1	06-12-1991
			US	5258397 A	02-11-1993
			AT	97664 T	15-12-1993
			DE	68910945 D1	05-01-1994
			DE	68910945 T2	19-05-1994
			EP	0371876 A1	06-06-1990
			US	5059614 A	22-10-1991
			EP	0459887 A1	04-12-1991
US 5250504	A	05-10-1993	US	5198014 A	30-03-1993
US 4835280	A	30-05-1989	DE	3501497 A1	24-07-1986
			AT	59649 T	15-01-1991
			AU	580832 B2	02-02-1989
			AU	5224586 A	24-07-1986
			DD	253620 A5	27-01-1988
			DE	3676313 D1	07-02-1991
			DK	20786 A	19-07-1986
			EP	0189103 A2	30-07-1986
			ES	8801832 A1	01-05-1988
			ES	8900123 A1	16-03-1989
			FI	860228 A ,B,	19-07-1986
			FI	893090 A	22-06-1989
			GR	860144 A1	16-05-1986
			HU	41791 A2	28-05-1987

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/JP 03/13901

171

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4835280 A		IL 77582 A	18-01-1990
		JP 61167689 A	29-07-1986
		SU 1470191 A3	30-03-1989
		US 4695567 A	22-09-1987
		ZA 8600360 A	24-09-1986
EP 0153850 A	04-09-1985	JP 1885981 C	22-11-1994
		JP 6004584 B	19-01-1994
		JP 60181072 A	14-09-1985
		CA 1242731 A1	04-10-1988
		DE 3572976 D1	19-10-1989
		EP 0153850 A1	04-09-1985
		US 5006548 A	09-04-1991
US 4172136 A	23-10-1979	DE 2558117 A1	07-07-1977
		AR 213107 A1	15-12-1978
		AT 353259 B	12-11-1979
		AT 950376 A	15-04-1979
		AU 502076 B2	12-07-1979
		AU 2079476 A	29-06-1978
		BE 849614 A1	20-06-1977
		CA 1069515 A1	08-01-1980
		CH 626350 A5	13-11-1981
		DD 127652 A5	05-10-1977
		ES 454299 A1	01-02-1978
		FR 2336128 A1	22-07-1977
		GB 1512763 A	01-06-1978
		HU 173563 B	28-06-1979
		JP 52083370 A	12-07-1977
		NL 7614011 A	27-06-1977
		US 4105772 A	08-08-1978
US 3702330 A	07-11-1972	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GW/G23484WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP 03/13901	International filing date (day/month/year) 30.10.2003	Priority date (day/month/year) 01.11.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/381		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
03.02.2004	01.12.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Elliott, A Telephone No. +49 89 2399-8218

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/JP 03/13901

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-235 as originally filed

Claims, Numbers

1-30 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/JP 03/13901

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 1-18,20-29 (all partially)

   because:

   ☒ the said international application, or the said claims Nos. 21-24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   see separate sheet

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-18, 20-29 (all partially)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

   ☐ restricted the claims.

   ☐ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest.

   ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

☒ all parts.

☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	3, 9-22, 24-26, 28, 29
	No:	Claims	1, 2, 4-8, 23, 27, 30
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	3, 9-22, 24-26, 28, 29
	No:	Claims	1, 2, 4-8, 23, 27, 30
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20, 25-30 (Claims 21-24 . no opinion)
	No:	Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

The application relates to agents for treating or preventing neuropathy comprising the compounds of formula (I) as defined in the application, agents for promoting the production or secretion of a neurotrophic factor comprising the compounds of formula (I) as defined in the application, agents for ameliorating pain comprising the compounds of formula (I) as defined in the application, neuroprotective agents comprising the compounds of formula (I) as defined in the application, compounds of formula (II) as defined in the application, a pharmaceutical agent comprising the compounds of formula (II), a method for treating or preventing neuropathy in a mammal comprising administering a compound of formula (I) to said mammal, a method for promoting the production or secretion of a neurotrophic factor in a mammal comprising administering a compound of formula (I) to said mammal, a method for ameliorating pain in a mammal comprising administering a compound of formula (I) to said mammal, a method for protecting a nerve in a mammal comprising administering a compound of formula (I) to said mammal, the use of the compound of formula (I) for the production of an agent for preventing or treating neurotrophy, the use of the compound of formula (I) for the production of an agent for promoting the production or secretion of a neurotrophic factor, the use of the compound of formula (I) for the production of an agent for ameliorating pain, the use of the compound of formula (I) for the production of a neuroprotective agent, a method of producing the compounds of formula (II) and a method of producing intermediate compounds of formula (XVI) as defined in claim 30.

The following documents are referred to in this report:

D1: WO 2003 049702 A (AMGEN INC) 19 June 2003
D2: WO 2002 098852 A (PIERRE FABRE MEDICATENT) 12 December 2002
D3: REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA, vol. 49, no. 4, 1999, pages 153-160
D4: RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (TRANSLATION OF ZHURNAL ORGANICHESKO KHIMII), vol. 38, no. 8, 2002, pages 1171-7
D5: WO 2000 075120 A (AGOURON PHARMACEUTICALS INC 14 December 2000
D6: EP-A-1 148 053 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 24 October 2001
D7: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 12, 31 October 1998 & JP 10 195063 A (DAI ICHI SEIYAKU CO LTD)
D8: CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 44, no. 5, May 1996, pages 991-999
D9: US-A-5 464 860 (LEPAGE, FRANCIS ET AL) 7 November 1995
D10: US-A-5 250 504 (MARAVETZ, LESTER L.) 5 October 1993
D11: US-A-4 835 280 (MARTENS, ALFRED ET AL) 30 May 1989
D12: YIYAO GONGYE (PHARMACEUTICAL INDUSTRY), vol. 17, no. 10, 1986, pages 444-8
D13: EP-A-0 153 850 (SAWAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 4 September 1985
D14: US-A-4 172 136 (BERGER, HERBERT ET AL) 23 October 1979
D15: US-A-3 702 330 (HOFF, DALE R. ET AL) 7 November 1972

D16: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 20, 26 September 1997, pages 3297-3304
D17: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 4, no. 2, February 1996, pages 227-237
D18: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 12, December 2001, pages 3243-3253
D19: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 8, no. 2, February 2000, pages 449-454
D20: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 15, 22 July 1994, pages 2411-2420

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

No unified criteria exist under the PCT for assessing the industrial applicability of the subject-matter of claims 21-24 (methods of medical treatment). Hence it is not possible at this stage of the proceedings to give an opinion as to the industrial applicability of these particular claims.

The opinion expressed in this report is additionally not to be considered as complete as the subject-matter of all claims has not been searched for the reasoning set out by the ISA. Hence this report is only to be considered valid for the subject- matter of the present application which relates to compounds according to the application wherein A is as defined in claim 1, groups X, Z and Y together form an acylamide linker and R^1 is a phenylene group.

IV Lack of unity of invention

Lack of unity of invention exists between the subject-matter of claims 1-29 (hereinafter defined as invention 1) and the subject-matter of claim 30 (hereinafter defined as invention 2). Lack of unity exists as the compounds being prepared according to claim 30, which are intermediates in the preparation of the compounds referred to in claims 1-29, are known compounds (cf. documents in the International Search Report which have been cited against claim 30).

V Reasoned statement under Art 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claims 1-29

(Cf. the comments under III above)

A number of documents in the International Search Report have been cited as category X against claims 1, 2, 4-8 on the grounds that these documents anticipate the subject-matter of these claims. The reasoning is that, although the proposed use

for the compounds of formula (I) is given in claims 1-8, the fact that the proposed use is mentioned in the claim is not sufficient for these claims to be delimited from documents of the prior art which disclose compounds of formula (I) per se. Claims 1, 2, 4-8 therefore lack novelty.

Document D3 discloses compounds having the same use as the present application, namely for the relief of pain. Therefore claims 23 and 27 additionally lack novelty with respect to this document.

The subject-matter of claim 9 and claims dependent thereupon would appear to have been neither disclosed in the prior art nor appear to be suggested thereby. The closest prior art (art from D3) would appear to be represented by a document which the applicant himself cited in the description, namely US-B-6605629, which resulted from PCT application WO-A-01 14372 (1 March 2001). This document describes 5-membered ring heterocyclics and their use as neurotrophin production or secretion promoting agents.

Claim 30

The subject-matter of claim 30 is either not novel with respect to documents D16-D20 or easily derivable therefrom. Articles 33(2) and (3) PCT are not complied with.

Other matters:

1. Documents D1 and D2, published in June 2003 and December 2002 respectively, i.e. in the priority interval of the present application, are not to be considered as prior art according to Rule 64.3 PCT.

   It is, however, already pointed out that the content of D3 may be taken into account in the examination of the patentability of the presently-claimed subject-matter of the present application when the application enters the regional phase of the proceedings depending upon the validity of the priority claimed for the present application and the validity of the priorities claimed for D1 and D2.

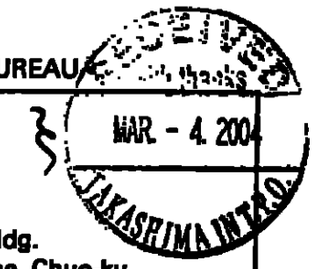
   D2 contains disclosures of compounds falling under the scope of claims 1,2,4-8.

   D1 contains disclosures of compounds falling under the scope of claims 1,2,4-8 and additionally the same uses of these compounds as claimed in present claims 21-28.

2. It would appear that reference to D3 should be made in the description. Additionally as the document which is also to be considered closest prior art should be a document to be considered as prior art under Rule 64.3 PCT, reference to US-B-6605629 should be amended to include WO-A-01 14372.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU



PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

CORRECTED VERSION

(PCT Rule 24.2(a))

To:

TAKASHIMA, Hajime
Fujimura Yamato Seimei Bldg.
2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0044
Japan

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
03 December 2003 (03.12.2003)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
09585	PCT/JP2003/013901

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (for all designated States except US)
MOMOSE, Yu et al (for US)

International filing date	:	30 October 2003 (30.10.2003)
Priority date(s) claimed	:	01 November 2002 (01.11.2002)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau	:	21 November 2003 (21.11.2003)
List of designated Offices	:	

AP :BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR
OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,
DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,
LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- [X] time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- [X] confirmation of precautionary designations (if applicable)
- [X] requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Yoshiko KUWAHARA (Fax 338 9090)
Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Telephone No. (41-22) 338 9176

ANNEX TO FORM PCT/IB/301

International application No.
PCT/JP2003/013901

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19928, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

182

RECEIVED
MAR - 8 2004
TAKASHIMA INT'L O.

with thanks from the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

TAKASHIMA, Hajime
Fujimura Yamato Seimei Bldg.
2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0044
Japan

Date of mailing (day/month/year) 27 February 2004 (27.02.2004)	
Applicant's or agent's file reference 09585	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/JP2003/013901	International filing date (day/month/year) 30 October 2003 (30.10.2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 November 2002 (01.11.2002)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 Nove 2002 (01.11.2002)	2002-320153	JP	19 Dece 2003 (19.12.2003)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.80.80

Authorized officer
Patrick BLANCO (Fax 338 9090)

Telephone No. (41-22) 338 8702

RECEIVED with thanks DEC. 16. 2004 TAKASHIMA INT'P.O.

PATENT COOPERATION TREATY

183

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKASHIMA, Hajime
Fujimura Yamato Seimei Bldg.
2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0044
Japan

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
08 December 2004 (08.12.2004)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
09585	
International application No.	International filing date (day/month/year)
PCT/JP2003/013901	30 October 2003 (30.10.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan	JP	JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [X] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan	JP	JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Isabelle DEPREZ (Fax 338 9090)
Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Telephone No. (41-22) 338 8398

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

164

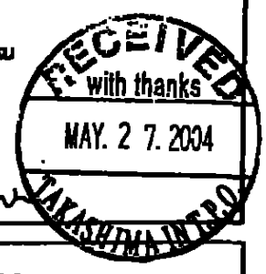
PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

TAKASHIMA, Hajime
Fujimura Yamato Seimei Bldg.
2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0044
JAPON



Date of mailing (day/month/year)	
13 May 2004 (13.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTICE
09585	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/JP2003/013901	30 October 2003 (30.10.2003)	01 November 2002 (01.11.2002)

Applicant

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 13 May 2004 (13.05.2004) under No. WO 2004/039365

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yoshiko Kuwahara
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 90 90

Form PCT/IB/308 (April 2002)

S2348400 PCT/JP2003/01390

PATENT COOPERATION TREATY

185

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

ELKINGTON AND FIFE
Prospect House
8 Pembroke Road
Sevenoaks, Kent TN13 1XR
United Kingdom

RECEIVED
24 MAY 2004
E. & F. SEVENOAKS

Date of mailing (day/month/year)	
14 May 2004 (14.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT INFORMATION**
09585	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/JP2003/013901	30 October 2003 (30.10.2003)	01 November 2002 (01.11.2002)

Applicant
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,
   SI,SK,TR
   National :BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP :BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
   EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
   OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
   National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BR,BW,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,
   EC,EE,EG,ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,
   MA,MD,MG,MK,MW,MX,MZ,NI,NZ,OM,PG,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,
   TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing , if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

   Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.90.90

Authorized officer:
Jaime LEITAO

Telephone No. (41-22) 338 8470

186

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante GW/G23484WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/JP03/13901	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*) 30/10/2003	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 01/11/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/381		
Solicitante TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de __8__ hojas, incluyendo la portada

   ☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

   Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este Informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I	☒	Fundamentos del Informe
II	☐	Prioridad
III	☒	No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
IV	☒	Carencia de unidad de la invención
V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos de la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
03/02/2004	01/12/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 -0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario Autorizado Elliott, A Teléfono No. +49 89 2399-8218

I. Base del informe

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (*Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17):*

☒ La descripción:
páginas 1 – 235, como se presentaron originalmente

☒ Las reivindicaciones:
páginas 1 – 30, como se presentaron originalmente

2. Respecto al **lenguaje**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(*Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)*

6. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 1 – 18, 20 – 29 (todas parciales),

Porque

☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 21 – 24 se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique):K*

Ver hoja anexa

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos *(indique los elementos particulares abajo)* o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa *(especifique):*

☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. 1 – 18, 20 – 29 (todas parciales)

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

IV. Falta de Unidad de Invención

1. En respuesta a la invitación a restringir o pagar tasas adicionales, el solicitante ha:

☐ restringido las reivindicaciones.

☐ pagado tasas adicionales.

☐ pagado tasas adicionales bajo protesta.

☐ ni restringido ni pagado tasas adicionales.

2. ☒ Esta Autoridad encontró que el requerimiento de unidad de invención no se cumple y escogió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante a restringir o pagar tasas adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requerimiento de unidad de invención de acuerdo con las reglas 13.1, 13.2 y 13.3 se

☐ cumple.

☐ no se cumple por las siguientes razones:

Ver hoja separada

4. En consecuencia, las siguientes partes de la solicitud internacional fueron sujeto de examen preliminar internacional para establecer este informe:

☒ todas las partes

☐ las partes relacionadas con las reivindicaciones nos. ..

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	3, 9 – 22, 24 – 26, 28, 29	SI
	Reivindicaciones	1, 2, 4 – 8, 23, 27, 30	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	3, 9 – 22, 24 – 26, 28, 29	SI
	Reivindicaciones	1, 2, 4 – 8, 23, 27, 30	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1 – 20, 25 – 30 (reivindicaciones 21 – 24. no opinión)	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver hoja separada

La solicitud se relaciona con agentes para tratar o prevenir neuropatía que comprende los compuestos de fórmula (I) como se define en la solicitud, agentes para promover la producción o secreción de un factor neurotrófico que comprende los compuestos de fórmula (I)como se definen en la solicitud, agentes para ameliorar el dolor que comprende los compuestos de fórmula (I) como se definen en la solicitud, agentes neuroprotectores que comprenden los compuestos de fórmula (I) como se definen en la solicitud, compuestos de formula (I) como se definen en la solicitud, un agente farmacéutico que comprende los compuestos de formula (II), un método para tratar o prevenir neuropatía en un mamífero que comprende administrar un compuestos de fórmula (I) a dicho mamífero, un método para promover la producción o secreción de un factor neurotrófico en un mamífero que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) a dicho mamífero, un método para ameliorar el dolor en un mamífero que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) a dicho mamífero, un método para proteger un nervio en u mamífero que comprende administrar un compuestos de fórmula (I) a dicho mamífero, el uso del compuesto de fórmula (I) para la producción de un agente para prevenir o tratar neuropatía, el uso del compuestos de fórmula (I) para la producción de un agente para promover la producción o secreción de un factor neurotrófico, el uso del compuesto de fórmula (I) para la producción de un agente para ameliorar el dolor, el uso del compuesto de fórmula (I) para la producción de un agente neurotrófico, un método para producir los compuestos de fórmula (II) y un método para producir compuestos intermediarios de fórmula (XVI) como se define en la reivindicación 30.

Los siguientes documentos están relacionados en este informe:

D1: WO 2003 049702 A (AMGEN INC) 19/06/2003
D2: WO 2002 098852 A (PIERRE FABRE MEDICATENT) 12/12/2002
D3: REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA, vol. 49, no. 4, 1999, páginas 153 – 160
D4: RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (TRADUCCION DE ZHURNAL ORGANICHESKO KHIMII), vol. 38, no. 8, 2002, páginas 1171 – 7
D5: WO 2002 075120 A (AGOURON PHARMACEUTICALS INC) 14/12/2000
D6: EP-A-1 148 053 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 24/10/2001
D7: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 12, 31/10/1998 & JP 10 195063 A (DAIICHI SEIYAKU CO LTD)
D8: CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 44, no. 5, Mayo1996, pág. 991 – 999.
D9: US-A-5 464 860 (LEPAGE, FRANCIS et al) 07/11/1995
D10 : US-A-5 50 504 (MARAVETZ, LESTER L.) 05/10/1993
D11 : US-A-4 835 280 (MARTENS, ALFRED et al) 30/05/1989
D12 : YIYAO GONYE (PHARMACEUTICAL INDUSTRY), vol. 17, no. 10, 1986, paginas 444 – 8
D13: EP-A-0 153 850 (SAWAI PHARMACEUTICAL CO LTD.) 04/09/1985
D14: US-A-4 172 136 (BERGER, HERBER et al) 23/10/1979

D15: US-A-3 702 330 (HOFF, DALE R et al) 07/11/1972

D16: JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 20, 26/09/1997, pag 3297–3304

D17: BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY, vol. 4, no. 2, Febrero 1996, paginas 227-237

D18: BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 12, Dic. 2001, paginas 3243-3253

D19: BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY, vol. 8, no. 2, Febrero 2000, paginas 449-454

D20: JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 15, 22/07/1994, pag 2411–2420

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

No existe un criterio unificado bajo el PCT para evaluar la aplicabilidad industrial de la materia objeto de las reivindicaciones **21 – 24** (métodos de tratamiento médico). Por lo tanto no es posible en esta etapa del proceso dar una opinión con relación a la aplicabilidad industrial de estas reivindicaciones particulares.

La opinión expresada en este informe adicionalmente no debe considerase como completa ya que la materia objeto de todas las reivindicaciones no ha sido buscadas para el razonamiento expresado por la Autoridad de Búsqueda Internacional. Por lo tanto, este informe solo debe ser considerado como valido para la materia objeto de la presente solicitud la cual se relaciona con los compuestos de acuerdo con la solicitud en donde A es como se define en la reivindicación 1, los grupos X, Z y Y juntos forman un ligador de acilamida y R^1 es un grupo fenileno.

IV. Falta de Unidad de Invención

Existe falta de unidad de invención entre la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 29 (de aquí en adelante definidas como la invención 1) y la materia objeto de la reivindicación 30 (de aquí en adelante definida como la invención 2). Existe falta de unidad de invención puesto que los compuestos que están siendo preparados de acuerdo con la reivindicación 30, los cuales son intermediarios en la preparación de los compuestos referidos en las reivindicaciones 1 a 29, son compuestos conocidos (ver documentos en el Informe de Búsqueda Internacional que han sido citados contra la reivindicación 30).

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

Reivindicaciones 1 a 29

(ver los comentarios bajo el punto III arriba)

Un número de documentos en el Informe de Búsqueda Internacional han sido citados como de categoría X contra las reivindicaciones 1, 2, 4 – 8 con base en que esos documentos anticipan la materia objeto de esas reivindicaciones. El razonamiento es que, a pesar de que el uso propuesto para los compuestos de fórmula (I) está dado en las reivindicaciones 1 – 8, el hecho de que el uso propuesto está mencionado en la reivindicación no es suficiente para que esas reivindicaciones sean delimitadas de los documentos del estado del arte el cual divulga compuestos de fórmula (I) *per sé*. Las reivindicaciones 1, 2, 4 – 8, por lo tanto, carecen de novedad.

El documento D3 divulga compuestos que tienen el mismo uso que la presente solicitud, es decir, para el alivio del dolor. Por lo tanto las reivindicaciones 23 y 27 adicionalmente *carecen de novedad con respecto a este documento.*

La materia objeto de la reivindicación 9 y las reivindicaciones dependientes de la misma parecerían no haber sido ni divulgadas por el arte previo ni parecen haber sudo sugeridas por el mismo. El arte previo más cercano (arte del documento D3) parecería estar representado por un documento el cual fue citado por el solicitante mismo en la descripción, es decir US-B-6605629, el cual resulto de la solicitud PCT WO-A-01 14372 (Marzo 1, 2001). Este documento describe heterociclos anillados de 5 miembros y su uso como agentes de producción de neurotrofina o promotores de secreción.

Reivindicación 30

La materia objeto de la reivindicación 30 es ya sea no novedosa con relación a los documentos D16 - D20 o es fácilmente derivable de los mismos. Los Artículos 33(2) y (3) del PCT no se cumplen.

Otros aspectos:

1. Los documentos D1 y D2, publicados en Junio de 2003 y Diciembre de 2002, respectivamente, es decir, en el intervalo de prioridad de la presente solicitud, no son considerables como arte previo de acuerdo con la Regla 64.2 del PCT.

Sin embargo, ya se ha resaltado que el contenido de D3 puede ser tomado en consideración en el examen sobre la patentabilidad de la materia objeto que se reivindica actualmente en la presente solicitud cuando la solicitud entra en la fase regional del proceso dependiendo de la validez de la prioridad reivindicada para la presente solicitud y la validez de las prioridades reivindicadas en los documentos D1 y D2.

El documento D2 contiene divulgaciones de compuestos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones 1, 2, 4 – 8.

El documento D1 contiene divulgaciones de compuestos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones 1, 2, 4 – 8 y adicionalmente los mismos usos de esos compuestos como se reivindican en las presentes reivindicaciones 21 – 28.

2. Parecería que la referencia al documento D3 debiera ser hecha en la descripción. Adicionalmente, como el documento el cual debe considerarse como el arte previo mas cercano debe ser un documento a ser considerado bajo la Regla 64.3 del PCT, debería corregirse el documento US-B-6605629 para incluir WO-A-01 14372.

194

Descripción

AGENTE PARA PREVENIR O TRATAR NEUROPATÍA

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente para prevenir o tratar neuropatía y a un agente para promover la producción o la secreción de un factor neurotrófico.

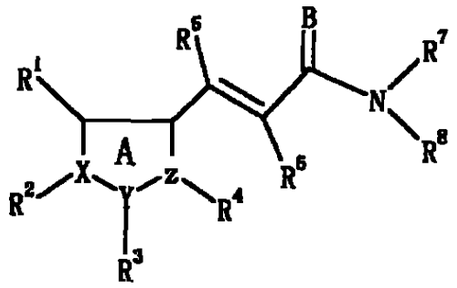
Más aún, la presente invención se refiere a un nuevo compuesto heterocíclico aromático de 5 miembros que tiene una acción promotora de la producción o la secreción del factor neurotrófico, el cual es útil para la profilaxis o el tratamiento de neuropatía y similares.

Arte previo

Como compuesto heterocíclico aromático de 5 miembros, se informó acerca de los siguientes compuestos.

195

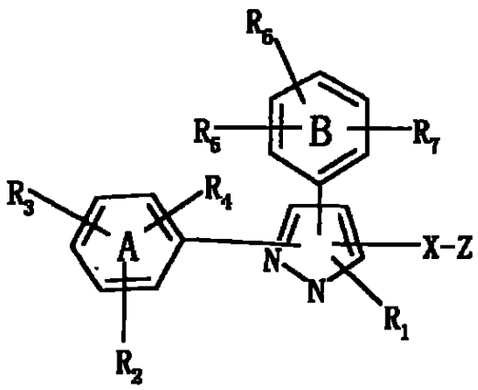
(1) Como un antagonista del receptor de la adenosina A1, se informó acerca de un compuesto representado por la fórmula:



donde A es un anillo aromático; X, Y y Z son cada uno un carbono, un nitrógeno, un oxígeno o un azufre; R^1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; R^2, R^3 y R^4 son idénticos o diferentes y cada uno es un hidrógeno, un alquilo inferior, un alquenilo inferior, un alquinilo inferior y similares; R^5 y R^6 son idénticos o diferentes y cada uno es un hidrógeno o un alquilo inferior; B es un oxígeno o un azufre; R^7 y R^8 son idénticos o diferentes y cada uno es un hidrógeno, un alquilo inferior, un alcoxi inferior, un arilo opcionalmente sustituido, un arilalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, un carboxialquilo opcionalmente protegido y similares (véase el documento EP-A-630894).

196

(2) Como un agente antihiperlipidémico y un agente anti-arteriosclerosis, se informó acerca de un compuesto representado por la fórmula:



donde R_1 es un alquilo C_{1-6}; R_2 y R_5 son, cada uno en forma independiente, un hidrógeno, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} (excepto t-butoxi), un trifluorometilo, un flúor, un cloro, un fenilo, un fenoxi o un benciloxi; R_3 y R_6 son, cada uno en forma independiente, un hidrógeno, un alquilo C_{1-3}, un alcoxi C_{1-3}, un trifluorometilo, un flúor, un cloro, un fenoxi o un benciloxi; R_4 y R_7 son, cada uno en forma independiente, un hidrógeno, un alquilo C_{1-3}, un alcoxi C_{1-2}, un flúor o un cloro;

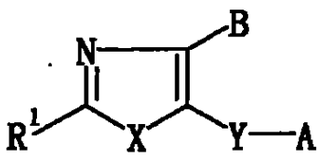
X es $-(CH_2)m-$ o $-(CH_2)qCH=CH(CH_2)q-$ (m es 0, 1, 2 o 3, cada q

es 0, o uno es 0 y el otro es 1); y

Z es $-CH(OH)-CH_2-C(OH)R_{10}-CH_2-COOH$ (R_{10} es un hidrógeno o un alquilo C_{1-3});

con la condición de que, cada uno de los anillos A y B sólo puede tener uno seleccionado de trifluorometilo, fenoxi y benciloxi, y -X-Z está presente en la posición 4 o 5 de un anillo pirazol, y la posición orto respecto de R_1 (véase WO86/00307).

(3) Como promotor de la producción o la secreción de neurotrofina, se informó acerca de un compuesto representado por la fórmula:

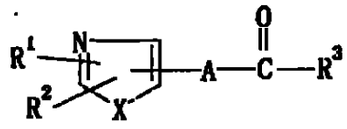


donde R^1 es un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido, A es un grupo acilo

198

opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido o un grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado, B es un grupo aromático opcionalmente sustituido, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, e Y es un grupo hidrocarburo divalente o un grupo heterocíclico (véase el documento WO 01/14372).

(4) Como regulador de la función del receptor relacionada con los retinoides, se informó acerca de un compuesto representado por la fórmula



donde R^1 es un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido; R^2 es un hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido; X es O, S o un grupo representado por $-NR^4-$, donde R^4 es un hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; A es un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico

199

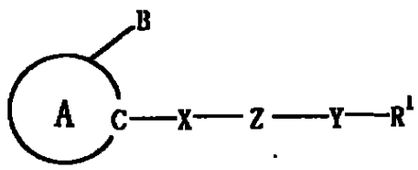
aromático opcionalmente sustituido; R^3 es un grupo representado por la fórmula: $-OR^5-$, donde R^5 es un hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o $-NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 son idénticos o diferentes y cada uno es un hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, o R^6 y R^7 pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno adyacente (véase el documento WO 00/01679).

Síntesis de la invención

Un objeto de la presente invención consiste en proveer un agente para prevenir o tratar neuropatía, y un agente para promover la producción o la secreción de un factor neurotrófico, que tienen acciones superiores y son menos tóxicos.

Otro objeto de la presente invención consiste en proveer un compuesto heterocíclico aromático de 5 miembros que tiene una acción profiláctica o terapéutica superior sobre la neuropatía, el cual tiene baja toxicidad.

Los presentes inventores hallaron que un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X, Z, Y y R^1 son como se definen más abajo,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

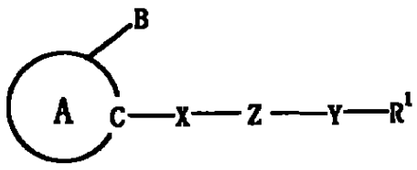
que se caracteriza estructuralmente porque un grupo representado por la fórmula: -X-Z-Y-R^1 [X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente; Z es -O-, -S-, -NR^2-, -

201

$CONR^2$- o $-NR^2CO$- (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido); Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido] está unido en un átomo de carbono constituyente de anillo de un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, presenta una superior acción de producción o secreción del factor neurotrófico en base a la estructura química característica, y en base a este hallazgo, completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a

1) un agente para prevenir o tratar neuropatía, el cual comprende un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

202

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

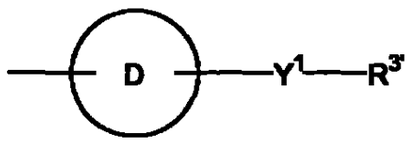
con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea $-O-$,

203

o una sal de éste;

2) el agente del punto 1) antes mencionado, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol;

3) el agente del punto 1) antes mencionado, donde el grupo cíclico opcionalmente sustituido representado por R^1 es un grupo representado por la fórmula:

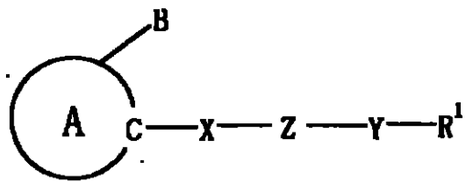


donde D es un anillo que opcionalmente tiene otros sustituyentes; Y^1 es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; $R^{3'}$ es un grupo de la fórmula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ o $-PO_3R^4R^5$, donde R^4 y R^5 son idénticos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico, y R^4 y R^5 pueden formar un heterociclo junto con el átomo de fósforo adyacente oxo-sustituido y dos átomos de oxígeno, o un grupo heterocíclico opcionalmente

204

sustituido;

4) un agente para promover la producción o la secreción de un factor neurotrófico, el cual comprende un compuesto de la fórmula



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente

205

sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

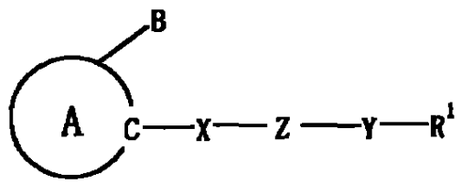
con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste;

5) el agente del punto 4) antes mencionado, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol;

6) un agente para aliviar el dolor que comprende un compuesto representado por la fórmula:

206



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo

207

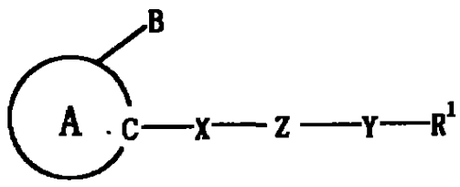
amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste;

7) el agente del punto 6) antes mencionado, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol;

8) un agente neuroprotector que comprende un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

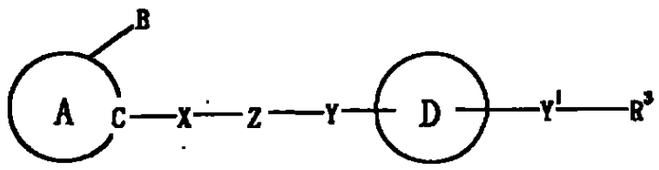
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

209

o una sal de éste;

9) un compuesto representado por la fórmula



(II)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

210

Y e Y^1 son idénticos o diferentes y cada uno es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

D es un anillo que opcionalmente tiene otros sustituyentes;

R^3 es un grupo acilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

y con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es pirazol, X es metileno, Z es -S- e Y es un enlace, entonces el anillo representado por D no sea oxadiazol,

o una sal de éste;

10) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el

211

anillo A es un anillo pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol;

11) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde el grupo acilo opcionalmente sustituido representado por R^3 es un grupo de la fórmula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ o $-PO_3R^4R^5$, donde R^4 y R^5 son idénticos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico, y R^4 y R^5 pueden formar un heterociclo junto con el átomo de fósforo adyacente oxo-sustituido y dos átomos de oxígeno;

12) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol;

13) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde B es un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido;

14) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde X es un grupo hidrocarburo alifático divalente C_{1-8};

15) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde Z

212

es $-CONR^2-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

16) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde Y es un enlace o un alquileno C_{1-4};

17) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde Y^1 es un enlace o un alquileno C_{1-4};

18) el compuesto del punto 9) antes mencionado, donde el anillo representado por D es un anillo hidrocarburo aromático C_{6-14};

19) el compuesto del punto 9) antes mencionado, el cual es

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo;

(2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-

213

imidazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida;

[4-({(2E)-3-[1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(3-metil-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}acrilamida;

(2E)-N-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}acrilamida;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[hidroxi(2-piridinil)metil]fenil}acrilamida;

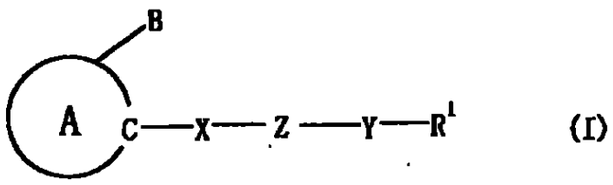
(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]acrilamida; o

214

(2E)-N-{4-[(etilsulfonil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida;

20) un agente farmacéutico que comprende el compuesto del punto 9) antes mencionado o una prodroga del mismo;

21) un método para prevenir o tratar neuropatía en un mamífero, el cual comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

215

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

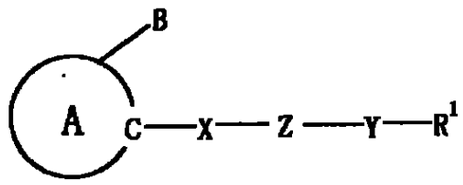
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea $-O-$,

o una sal de éste, a dicho mamífero;

22) un método para promover la producción o la secreción de un factor neurotrófico en un mamífero, el cual comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula:

216



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

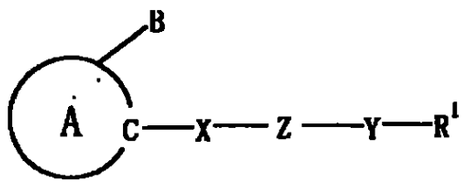
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, a dicho mamífero;

23) un método para aliviar el dolor en un mamífero, el cual comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

218

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo aciclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

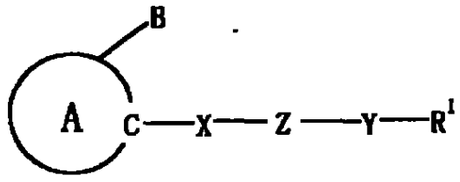
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea $-O-$,

o una sal de éste, a dicho mamífero;

219

24) un método para proteger un nervio en un mamífero, el cual comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

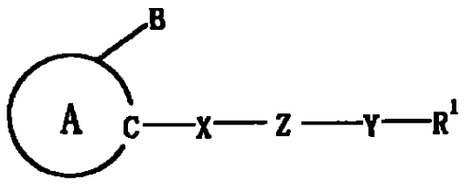
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, a dicho mamífero;

25) uso de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además

221

puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

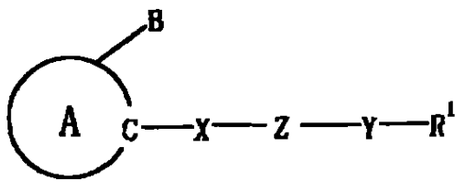
con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea $-O-$,

o una sal de éste, para preparar un agente para prevenir o

222

tratar neuropatía;

26) uso de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

223

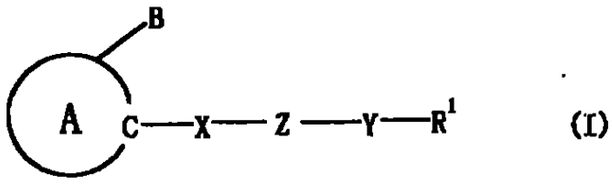
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, para preparar un agente para promover la producción o la secreción de un factor neurotrófico;

27) uso de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que

224

contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

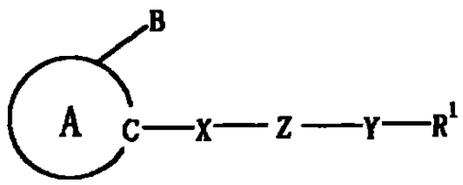
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea $-O-$,

225

o una sal de éste, para preparar un agente para aliviar el dolor;

28) uso de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

226

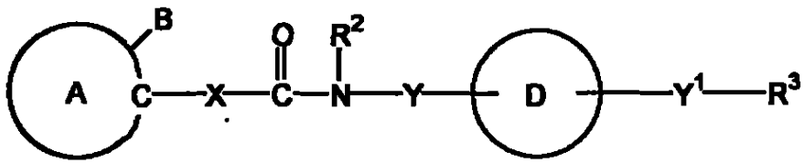
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, para preparar un agente neuroprotector;

29) un método de producción de un compuesto representado por la fórmula:



donde

227

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

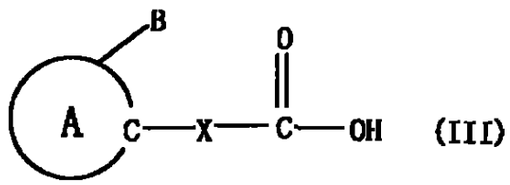
R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

Y e Y^1 son idénticos o diferentes y cada uno es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

D es un anillo que opcionalmente tiene otros sustituyentes; y

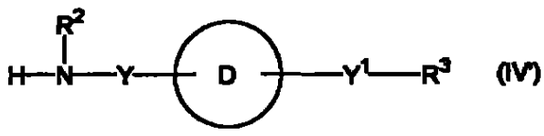
R^3 es un grupo acilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

o una sal de éste, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(III)

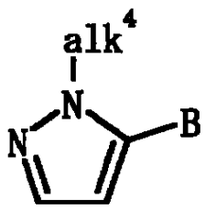
donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(IV)

donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, o una sal del mismo;

30) un método de producción de un compuesto representado por la fórmula:



(XVI)

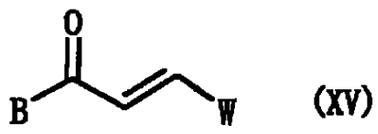
229

donde

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y

alk^4 es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo aralquilo C_{7-13},

o una sal de éste, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(XV)

donde W es $-OH$ o $-N(alk^2)(alk^3)$, donde alk^2 y alk^3 son idénticos o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-6}, y B es tal como se definió con anterioridad, o una sal del mismo, con una alquilhidrazina C_{1-6} o una aralquilhidrazina C_{7-13} en presencia de un ácido; y similares.

Descripción detallada de la invención

Los términos usados en la presente memoria descriptiva

se definen detalladamente a continuación.

En el "heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes" simbolizado por el anillo A, puede mencionarse como el "heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno", por ejemplo, un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno además de átomos de carbono como átomos constituyentes de anillo y opcionalmente que contiene 1 o 2 heteroátomos más seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno.

Como ejemplos concretos del "heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno" pueden mencionarse, por ejemplo, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol, un anillo tetrazol y similares. De éstos, se prefieren un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol y un anillo tetrazol, y se prefiere particularmente un anillo pirazol.

El "heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2

o más átomos de nitrógeno" puede tener además 1 o 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente, puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterociclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido y similares.

Como el "átomo de halógeno" antes mencionado pueden mencionarse, por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo. De éstos, se prefieren el átomo de flúor y el átomo de cloro.

Como "grupo hidrocarburo" en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" antes mencionado pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático, un grupo hidrocarburo alicíclico, un grupo hidrocarburo aromático, un grupo hidrocarburo alifático aromático, un grupo hidrocarburo alicíclico alifático y similares.

Como grupos hidrocarburos alifáticos pueden mencionarse, por ejemplo, grupos hidrocarburo alifáticos de cadena lineal o

232

ramificada que contienen 1 a 15 átomos de carbono, especificamente, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, y similares.

Como ejemplos preferidos de los grupos alquilo pueden mencionarse grupos alquilo C_{1-10} tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

Como ejemplos preferidos de los grupos alquenilo pueden mencionarse grupos alquenilo C_{2-10} tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo y similares.

Como ejemplos preferidos de los grupos alquinilo pueden mencionarse grupos alquinilo C_{2-10} tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-

233

pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 1-octinilo y similares.

Como grupos hidrocarburo alicíclicos pueden mencionarse, por ejemplo, grupos hidrocarburo alicíclicos saturados o insaturados que contienen 3 a 12 átomos de carbono, específicamente, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalcadienilo y similares.

Como ejemplos preferidos de los grupos cicloalquilo pueden mencionarse grupos cicloalquilo C_{3-10} tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[3,2,2]nonilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[4,2,1]nonilo, biciclo[4,3,1]decilo y similares.

Como ejemplos preferidos de los grupos cicloalquenilo pueden mencionarse los grupos cicloalquenilo C_{3-10} tales como 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo y similares.

Como ejemplos preferidos de los grupos cicloalcadienilo pueden mencionarse grupos cicloalcadienilo C_{4-10} tales como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo y similares.

Como grupo hidrocarburo aromático puede mencionarse, por ejemplo, un grupo arilo C_{6-14} y similares. Como ejemplos preferidos del grupo arilo pueden mencionarse fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, bifenililo, indenilo y similares. De éstos, se prefieren el fenilo, el naftilo y similares. El grupo arilo puede estar parcialmente saturado y como grupo arilo parcialmente saturado pueden mencionarse, por ejemplo, el dihidroindenilo y similares.

Como grupo hidrocarburo alifático aromático puede mencionarse, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático aromático C_{7-13}, y en concreto, un grupo aralquilo, un grupo arilalquenilo y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo aralquilo puede mencionarse un grupo aralquilo C_{7-13} como bencilo, fenetilo, fenilpropilo, naftilmetilo, benzhidrilo y similares.

235

Como ejemplos preferidos del grupo arilalquenilo puede mencionarse un grupo arilalquenilo C_{8-13} como estirilo y similares.

Como grupo hidrocarburo alifático alicíclico puede mencionarse, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático alicíclico C_{4-13}, y en concreto, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo cicloalquilalquenilo y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo cicloalquilalquilo puede mencionarse un grupo cicloalquilalquilo C_{4-13} como ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo cicloalquilalquenilo puede mencionarse un grupo cicloalquilalquenilo C_{5-13} como ciclopropiletenilo, ciclopentiletenilo, ciclohexiletenilo y similares.

El "grupo hidrocarburo" antes mencionado puede tener 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de

236

halógeno, un nitro, un oxo, un alquilendioxi C_{1-3}, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido y similares.

Como átomos de halógeno pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Se prefieren en especial un átomo de flúor y un átomo de cloro.

Como alquilendioxi C_{1-3} pueden mencionarse, por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi y similares.

Como el "grupo heterocíclico aromático" del "grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" puede mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene, como un átomo constituyente de anillo además átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno o un grupo heterocíclico

237

aromático condensado. Como el grupo heterocíclico aromático condensado puede mencionarse, por ejemplo, un grupo donde estos grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros están condensados con un anillo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, un anillo benceno, un anillo de 5 miembros que contiene 1 átomo de azufre, y similares.

Como ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico aromático" pueden mencionarse furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo, tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-

238

oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo), benzofurilo (por ejemplo, 2-benzofurilo, 3-benzofurilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), benzimidazolilo (por ejemplo, benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-3-ilo), 1H-indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), 1H-pirrolo[2,3-b]pirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo), 1H-pirrolopiridinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo), 1H-imidazopiridinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo), 1H-imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), triazinilo, isoquinolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benztriazolilo y similares.

239

Como el "grupo heterocíclico no aromático" del "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" puede mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente de anillo además átomos de carbono o un grupo heterocíclico no aromático condensado. Como el grupo heterocíclico no aromático condensado puede mencionarse, por ejemplo, un grupo donde estos grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros están condensados con un anillo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, un anillo benceno, un anillo de 5 miembros que contiene 1 átomo de azufre, y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo heterocíclico no aromático pueden mencionarse pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidino), morfolinilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolino), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo), hexametileniminilo (por ejemplo, hexametilenimin-1-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-3-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-3-

240

ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-3-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-1-ilo, imidazolin-2-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), oxazinilo (por ejemplo, oxazin-2-ilo), tetrahidrofuranilo, azepanilo, tetrahidropiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo), dihidrobenzofuranilo, dioxolanilo, ditiolanilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo y similares.

El grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático antes mencionados pueden tener 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un nitro, un hidroxi, un amino, un oxo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y etilo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y similares.

PRO 241

Como el "grupo amino opcionalmente sustituido" puede mencionarse, por ejemplo, un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo alquenilo C_{2-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-13}, un grupo acilo C_{1-13} o un grupo heteroarilo, teniendo cada uno opcionalmente sustituyentes.

En este caso, como grupo alquilo C_{1-10}, grupo alquenilo C_{2-10}, grupo cicloalquilo C_{3-10}, grupo cicloalquenilo C_{3-10}, grupo arilo C_{6-14} y grupo aralquilo C_{7-13}, pueden mencionarse aquellos que se ejemplificaron como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificado como sustituyentes para el anillo A.

Como el grupo acilo C_{1-13} antes mencionado, pueden mencionarse aquellos que se ejemplificaron como grupo acilo del "grupo acilo opcionalmente sustituido" a ser mencionado más adelante. El grupo acilo es, con preferencia, un formilo, un alquil-carbonilo C_{1-10}, un alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un aril-carbonilo C_{6-14}, un aralquil-carbonilo C_{7-13}, un heterocíclico-carbonilo aromático de 5 o 6 miembros, un heterocíclico-carbonilo no aromático de 5 o 6 miembros y similares.

242

En este caso, como ejemplos preferidos del alquil-carbonilo C_{1-10} pueden mencionarse acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo y similares.

Como ejemplos preferidos del alcoxi-carbonilo C_{1-6} pueden mencionarse, por ejemplo, ter-butoxicarbonilo y similares.

Como ejemplos preferidos del aril-carbonilo C_{6-14} puede mencionarse el benzoilo y similares.

Como ejemplos preferidos del aralquil-carbonilo C_{7-13} pueden mencionarse bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo y similares.

Como ejemplos preferidos del heterocíclico-carbonilo aromático de 5 o 6 miembros pueden mencionarse furilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, tienilcarbonilo, piridilcarbonilo y similares.

Como ejemplos preferidos del heterocíclico-carbónilo no

243

aromático de 5 o 6 miembros pueden mencionarse el tetrahidrofurilcarbonilo y similares.

Como el grupo heteroarilo antes mencionado pueden citarse, por ejemplo, los grupos heterocíclicos aromáticos ejemplificados como sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A. De éstos se prefieren piridilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidinilo y similares.

Este grupo alquilo C_{1-10}, grupo alquenilo C_{2-10}, grupo cicloalquilo C_{3-10}, grupo cicloalquenilo C_{3-10}, grupo arilo C_{6-14}, grupo aralquilo C_{7-13}, grupo acilo C_{1-13} y grupo heteroarilo pueden tener 1 a 6, con preferencia, 1 o 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y trifluorometilo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como

244

metoxi y etoxi, un hidroxi, un nitro, un amino, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo) y similares.

Como grupo amino sustituido pueden mencionarse, por ejemplo, un mono- o dialquilamino C_{1-10} (por ejemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etilmetilamino, propilamino, dibutilamino), un mono- o dialquenilamino C_{2-10} (por ejemplo, dialilamino), un mono- o dicicloalquilamino C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilamino), una mono- o dialquil-carboxamida C_{1-10} (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un mono- o diarilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino), un N-alquil C_{1-10}-N-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, N-metil-N-fenilamino), un N-alquil C_{1-10}-N-aralquilamino C_{7-13} (por ejemplo, N-metil-N-bencilamino), una mono- o di-alcoxi-carboxamida C_{1-6} (por ejemplo, ter-butoxicarboxamida), una mono- o di-aril C_{6-14}-carboxamida (por ejemplo, fenilcarboxamida), una mono- o di-aralquil C_{7-13}-carboxamida (por ejemplo, bencilcarboxamida, fenetilcarboxamida), una mono- o di-heterocíclico-carboxamida aromática de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furilcarboxamida, pirrolilcarboxamida, tienilcarboxamida, piridilcarboxamida), una mono- o di-heterocíclico-carboxamida no aromática de 5 o 6 miembros (por

245

ejemplo, tetrahidrofurilcarboxamida) y similares.

Como "grupo hidroxi opcionalmente sustituido" puede mencionarse, por ejemplo, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo alquenilo C_{2-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-13}, un grupo acilo C_{1-13} o un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido y similares.

En este caso, como grupo alquilo C_{1-10}, grupo alquenilo C_{2-10}, grupo cicloalquilo C_{3-10}, grupo cicloalquenilo C_{3-10}, grupo arilo C_{6-14} y grupo aralquilo C_{7-13} pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

Como grupo acilo C_{1-13} pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como sustituyente del "grupo amino opcionalmente sustituido" antes citado.

Como grupo heteroarilo pueden mencionarse, por ejemplo, los grupos heterocíclicos aromáticos ejemplificados como

sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A. De éstos, se prefieren piridilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidinilo y similares.

Este grupo alquilo C_{1-10}, grupo alquenilo C_{2-10}, grupo cicloalquilo C_{3-10}, grupo cicloalquenilo C_{3-10}, grupo arilo C_{6-14}, grupo aralquilo C_{7-13}, grupo acilo C_{1-13} y grupo heteroarilo pueden tener 1 o 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y trifluorometilo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un hidroxi, un nitro, un amino, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo) y similares.

Como grupo hidroxi sustituido pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo

cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo ariloxi, un grupo aralquiloxi, un grupo aciloxi, un grupo heteroariloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo alcoxi puede mencionarse un grupo alcoxi C_{1-10} como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, noniloxi y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo alqueniloxi puede mencionarse un grupo alqueniloxi C_{2-10} como aliloxi, crotiloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo cicloalquiloxi puede mencionarse un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} como ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo cicloalqueniloxi puede mencionarse un grupo cicloalqueniloxi C_{3-10} como 2-ciclopenteniloxi, 2-ciclohexeniloxi y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo ariloxi puede mencionarse un grupo ariloxi C_{6-14} como fenoxi, naftiloxi y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo aralquiloxi puede mencionarse un grupo aralquiloxi C_{7-13} como benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo aciloxi puede mencionarse un grupo aciloxi C_{2-13} como un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi) y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo heteroariloxi puede mencionarse un grupo heteroariloxi monocíclico de 5 a 7 miembros como 2-piridiloxi, 3-piridiloxi, 2-imidazoliloxi, 2-pirimidiniloxi, 1,2,4-triazol-5-iloxi y similares.

El grupo alcoxi, grupo alqueniloxi, grupo cicloalquiloxi, grupo cicloalqueniloxi, grupo ariloxi, grupo aralquiloxi, grupo aciloxi y grupo heteroariloxi antes mencionados pueden tener 1 a 3, con preferencia, 1 o 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal

sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y trifluorometilo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un hidroxi, un nitro, un amino, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo) y similares.

Como el grupo tiol opcionalmente sustituido pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo tiol opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo alquenilo C_{2-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-13}, un grupo acilo C_{1-13} o un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y similares.

En este caso, como grupo alquilo C_{1-10}, grupo alquenilo C_{2-10}, grupo cicloalquilo C_{3-10}, grupo cicloalquenilo C_{3-10}, grupo arilo C_{6-14}, grupo aralquilo C_{7-13}, grupo acilo C_{1-13} y

grupo heteroarilo pueden mencionarse aquellos ejemplificados respectivamente en el "grupo hidroxi opcionalmente sustituido" antes citado. Estos grupos pueden tener 1 o 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y trifluorometilo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un hidroxi, un nitro, un amino, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo), un oxo y similares.

Como grupo tiol sustituido pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo ariltio, un grupo aralquiltio, un grupo aciltio, un grupo heteroariltio, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo alquiltio puede mencionarse un grupo alquiltio C_{1-10} como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, hexiltio, heptiltio, noniltio y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo alqueniltio puede mencionarse un grupo alqueniltio C_{2-10} como aliltio, crotiltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo cicloalquiltio puede mencionarse un grupo cicloalquiltio C_{3-10} como ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo cicloalqueniltio puede mencionarse un grupo cicloalqueniltio C_{3-10} como 2-ciclopenteniltio, 2-ciclohexeniltio y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo ariltio puede mencionarse un grupo ariltio C_{6-14} como feniltio, naftiltio y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo aralquiltio puede

mencionarse un grupo aralquiltio C_{7-13} como benciltio, fenetiltio, naftilmetiltio y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo aciltio puede mencionarse un grupo aciltio C_{2-13} como un grupo alquil C_{1-6}-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio) y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo heteroariltio puede mencionarse un grupo heteroariltio monocíclico de 5 a 7 miembros como 2-piridiltio, 3-piridiltio, 2-imidazoliltio, 2-pirimidiniltio, 1,2,4-triazol-5-iltio y similares.

El grupo alquiltio, grupo alqueniltio, grupo cicloalquiltio, grupo cicloalqueniltio, grupo ariltio, grupo aralquiltio, grupo aciltio y grupo heteroariltio pueden tener 1 o 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y trifluorometilo, un alcoxi C_{1-6}

opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un hidroxi, un nitro, un amino, un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo), un oxo y similares.

Como el grupo acilo del "grupo acilo opcionalmente sustituido" puede mencionarse, por ejemplo, un grupo representado por la fórmula: $-COR^4$, $-CO-OR^4$, $-SO_2R^4$, $-SOR^4$, $-PO_3R^4R^5$ [es decir, $-P(=O)(OR^4)(OR^5)$], $-CO-NR^{4a}R^{5a}$, $-CS-NR^{4a}R^{5a}$ y $-SO_2-NR^{4a}R^{5a}$, donde R^4 y R^5 son idénticos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico, o R^4 y R^5 pueden formar un heterociclo junto con el átomo de fósforo adyacente oxo-sustituido y 2 átomos de oxígeno; R^{4a} y R^{5a} son idénticos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico, o R^{4a} y R^{5a} pueden formar un heterociclo con contenido de nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y similares.

Como "grupo hidrocarburo" para R^4, R^5, R^{4a} o R^{5a} pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente

sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

El grupo hidrocarburo es, con preferencia, un grupo alquilo C_{1-10} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, butilo, ter-butilo, pentilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo); un grupo alquinilo C_{2-10} (con preferencia, 2-propinilo); un grupo cicloalquilo C_{3-10} que puede estar condensado con un anillo benceno (con preferencia, ciclopropilo, ciclohexilo); un grupo arilo C_{6-14} que puede estar condensado con un cicloalcano C_{3-10} (con preferencia, ciclopentano) (con preferencia, fenilo, dihidroindenilo, bifenililo); un grupo aralquilo C_{7-13} (con preferencia, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, naftilmetilo, benzhidrilo) y similares.

Como "grupo heterocíclico" para R^4, R^5, R^{4a} o R^{5a}, pueden mencionarse el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático ejemplificados como sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

El grupo heterocíclico es, con preferencia, tiazolilo,

oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y similares.

Como el heterociclo formado por R^4 y R^5 junto con el átomo de fósforo adyacente oxo-sustituido y 2 átomos de oxígeno puede mencionarse, por ejemplo, un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de fósforo oxo-sustituido y 2 átomos de oxígeno además de átomos de carbono como un átomo constituyente de anillo, que también puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y similares. Como ejemplos preferidos de tal heterociclo pueden mencionarse 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinano; 2-óxido-1,3,2-dioxafosforano, 2-óxido-4,7-dihidro-1,3,2-dioxafosfepina y similares.

Como "heterociclo con contenido de nitrógeno" formado por R^{4a} y R^{5a} junto con el átomo de nitrógeno adyacente puede mencionarse, por ejemplo, un heterociclo de 5 a 7 miembros con contenido de nitrógeno que contiene al menos un átomo de nitrógeno además de átomos de carbono como un átomo constituyente de anillo, que también puede contener 1 o 2

heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y similares. Como ejemplos preferidos de tal heterociclo con contenido de nitrógeno pueden mencionarse pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.

El grupo acilo pueden tener 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y etilo, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un nitro, un hidroxi, un amino opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) y similares.

Como ejemplos preferidos del grupo acilo pueden mencionarse un formilo, un carboxilo, un carbamoílo, un tiocarbamoílo, un alquil C_{1-10}-carbonilo (por ejemplo,

acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo), un alquenil C_{2-10}-carbonilo (por ejemplo, crotonoilo), un cicloalquil C_{3-10}-carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un cicloalquenil C_{3-10}-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexencarbonilo), un aril C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoilo), un aralquil C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo), un carbonilo heterocíclico aromático (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo), un carbonilo heterocíclico no aromático (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo), un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo), un ariloxi C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un aralquiloxi C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo), un mono- o di-(alquil C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un alcoxi C_{1-6}-carbonil)-carbamoílo (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo, propilcarbamoílo,

trifluoroetilcarbamoílo), un mono- o di-(alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos)-tiocarbamoílo (por ejemplo, metiltiocarbamoílo, etiltiocarbamoílo), un aril C_{6-14}-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo), un cicloalquil C_{3-10}-carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo), un aralquil C_{7-13}-carbamoílo (por ejemplo, bencilcarbamoílo), un alcoxi C_{1-6}-carbamoílo (por ejemplo, metoxicarbamoílo), un grupo alquilsulfinilo C_{1-10} (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo alquilsulfonilo C_{1-10} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), un arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo), un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo), un mono- o di-(alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos)-sulfamoílo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo) y similares.

El "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificado como sustituyentes para el anillo A es, con preferencia, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo aralquilo C_{7-13}, un grupo arilalquenilo C_{8-13}, un grupo

cicloalquilalquilo C_{4-13} y similares. El grupo hidrocarburo es, con mayor preferencia, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo arilo C_{6-14} y similares.

El sustituyente del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, con preferencia, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un nitro, un hidroxi, un amino, un alquilendioxi C1-3 (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi) y similares. La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, 1 a 3.

Como "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" ejemplificado como sustituyentes para el anillo A pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como "grupo heterocíclico" antes citado para R^4 previamente mencionado.

El grupo heterocíclico es, con preferencia, un grupo azolilo opcionalmente condensado con un anillo benceno como

pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, y similares.

El grupo heterocíclico antes citado pueden tener 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo alicíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un nitro, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, un alquilendioxi C1-3, un oxo y similares.

En este caso, como "grupo hidrocarburo alifático", "grupo hidrocarburo alicíclico" y "grupo hidrocarburo aromático" del "grupo hidrocarburo alifático opcionalmente sustituido", "grupo hidrocarburo alicíclico opcionalmente sustituido" y "grupo hidrocarburo aromático opcionalmente

261
960

sustituido" pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

Como sustituyentes del "grupo hidrocarburo alifático", "grupo hidrocarburo alicíclico" y "grupo hidrocarburo aromático" pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como "sustituyente" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A. La posición de la sustitución y el número de sustitución no están limitados en particular. El número de la sustitución es, con preferencia, 1 a 3.

Como "grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

Por otra parte, como "átomo de halógeno", "grupo amino opcionalmente sustituido", "grupo hidroxi opcionalmente

sustituido", "grupo tiol opcionalmente sustituido", "grupo acilo opcionalmente sustituido" y "alquilendioxi C_{1-3}" pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

Como "grupo hidroxi opcionalmente sustituido", "grupo tiol opcionalmente sustituido" y "grupo amino opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

El sustituyente para el anillo A es, con preferencia, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-13} y similares. El sustituyente para el anillo A es, con preferencia particular, un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etc.).

El anillo A es, con preferencia, un anillo imidazol, un

anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol o un anillo tetrazol (con preferencia, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol o un anillo tetrazol, con mayor preferencia, un anillo pirazol), cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes (con preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} tales como metilo y similares) seleccionados de un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-13}.

Como "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para B se usan aquellos que fueron ejemplificados como sustituyentes para el anillo A, respectivamente. En este caso, el grupo hidrocarburo del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, con preferencia, un grupo hidrocarburo alicíclico o un grupo hidrocarburo aromático. Además, el grupo heterocíclico del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, con preferencia, un grupo heterocíclico aromático.

B es, con preferencia, un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido.

B es también, con preferencia, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros y similares. Como ejemplos concretos de preferencia de B pueden mencionarse un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo, naftilo) y un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (con preferencia, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo), cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y etilo, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un nitro, un formilo y un alquilendioxi C1-3 (por ejemplo, metilendioxi).

De éstos, se prefieren un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) y un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (con preferencia, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo), cada uno de los cuales

tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) y un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo).

B es, con preferencia particular, un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor).

El "grupo hidrocarburo acíclico divalente" para X puede ser de cadena lineal o ramificada y puede ser saturado o insaturado, siempre que sea un grupo hidrocarburo acíclico divalente.

Como "grupo hidrocarburo acíclico divalente" puede mencionarse, por ejemplo, un "grupo hidrocarburo alifático divalente". En particular, se prefiere un grupo hidrocarburo alifático divalente C_{1-4} ejemplificado por medio de lo siguiente.

(1) un alquileno C_{1-8} (por ejemplo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ y similares);

(2) un alquenileno C_{2-8} (por ejemplo, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ y otros) y similares.

El alquenileno C_{2-8} incluye tanto su forma E como su forma Z.

El "grupo hidrocarburo acíclico divalente" es, con preferencia, un alquileno C1-4 o un alquenileno C_{2-4}, con mayor preferencia, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$ y similares. X es, con preferencia particular, $-CH=CH-$ y similares.

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido).

En el grupo alquilo opcionalmente sustituido para R^2, como grupo alquilo puede mencionarse, por ejemplo, un grupo

alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo). El grupo alquilo puede tener 1 a 3 sustituyentes. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, un hidroxi, un nitro, un amino y similares.

R^2 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, con mayor preferencia, un átomo de hidrógeno.

Z es con preferencia, $-CONR^2-$ (R^2 es tal como se definió con anterioridad), con mayor preferencia, -CONH- (en la presente invención, el átomo de carbono (C) de $-CONR^2-$ está unido con X y el átomo de nitrógeno (N) allí está unido con Y).

Como grupo hidrocarburo acíclico divalente para Y pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como X previamente citado.

Y es, con preferencia, un enlace, un alquileno C1-4, con mayor preferencia, un enlace, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ y similares. Y es, con preferencia particular, un enlace.

Como "grupo cíclico" del "grupo cíclico opcionalmente sustituido" para R^1 pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alicíclico, un grupo hidrocarburo aromático, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático y similares.

En este caso, como "grupo hidrocarburo alicíclico" y "grupo hidrocarburo aromático" pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

Como "grupo heterocíclico aromático" y "grupo heterocíclico no aromático" pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

El grupo cíclico es, con preferencia, grupo arilo C_{6-14} opcionalmente saturado en forma parcial (con preferencia, fenilo, dihidroindenilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), un grupo cicloalquenilo C_{4-10} (con preferencia, ciclohexenilo), un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo benceno (con preferencia, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo y benzotiadiazolilo), un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo benceno (con preferencia, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiazolinilo, oxazolinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzofuranilo, oxodihidrobenzoxazolilo) y similares. El grupo cíclico es, con mayor preferencia, un grupo arilo C_{6-14}, y se prefiere el fenilo en particular.

El "grupo cíclico" para R^1 puede tener 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo,

(1) un nitro;

(2) un oxo;

(3) un hidroxi;

(4) a ciano;

(5) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(6) un alquilendioxi C_{1-6} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi);

(7) un carboxilo;

(8) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, neopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo); un hidroxi; a ciano; un alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi); un

amino opcionalmente mono- o di- sustituido por un alquilo C_{1-6} y un alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo), tales como amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, butirilamino, isobutirilamino y isovalerilamino; un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, carboxilo, carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo); un grupo heterocíclico aromático fundido (por ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, indazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo); un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo,

dioxopiperazinilo, dioxidotiomorfolinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo); un grupo heterocíclico fundido no aromático (por ejemplo, oxodihidrobenzoxazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo); un grupo carboxilo; un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo); un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo); un carbamoílo opcionalmente sustituido por un amino; un mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un hidroxi y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo, tales como metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo, propilcarbamoílo, trifluoroetilcarbamoílo, metoxicarboniletilcarbamoílo, 2-

hidroxi-1-metoxicarbonil-etilcarbamoílo y 2-hidroxi-1-metoxicarbonil-propilcarbamoílo; un mono- o di-aril C_{6-14}-carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado y un alcoxi C_{1-6}, tales como fenilcarbamoílo, metoxifenilcarbamoílo y trifluorometilfenilcarbamoílo; un mono- o di-aralquil C_{7-13}-carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un amino opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-6}, un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, un hidroxi y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo, tales como bencilcarbamoílo, fenetilcarbamoílo, dimetilaminobencilcarbamoílo, metoxicarbonilfenetilcarbamoílo y trifluorometilbencilcarbamoílo; un sulfamoílo; un mono- o di-alquilsulfamoílo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfamoílo, etilsulfamoílo); un alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, etiltio y ter-butiltio); un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo y ter-butilsulfinilo); un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y ter-butilsulfonilo); un alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo); una mono- o di-aril C_{6-14}-carboxamida (por ejemplo, fenilcarboxamida); un ariltio C_{6-14} (por ejemplo, feniltio); un tio heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por

ejemplo, triazoliltio y tetrazoliltio) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un arilsulfinilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfinilo); un sulfinilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, triazolilsulfinilo y tetrazolilsulfinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo); un sulfonilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, triazolilsulfonilo y tetrazolilsulfonilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6};

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(10) un arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(11) un aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro,

átomo de bromo, átomo de yodo) y un hidroxi;

(12) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiadiazolilo e imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un alquilo C_{1-6} y un arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo);

(13) un grupo alcoxi C_{1-6}, (por ejemplo, metoxi, etoxi), opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirimidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo); un grupo heterocíclico aromático fundido (por ejemplo,

benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo e indazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo); un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo, dioxidotiomorfolinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo); un grupo heterocíclico fundido no aromático (por ejemplo, oxodihidrobenzoxazolilo y tetrahidrobenzotiazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo);

(14) un alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo

heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6} y un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(15) un ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(16) un amino opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-6}, como amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etilmetilamino, propilamino y dibutilamino;

(17) un fosfono-alquilamino C_{1-6} opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-10}, como fosfonometilamino y dietilfosfonometilamino;

(18) una mono- o di-alquil C_{1-6}-carboxamida opcionalmente sustituida por 1 a 6, con preferencia, 1 a 3, sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un alquilo C_{1-6} y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo,

metoxicarbonilo y etoxicarbonilo), tales como acetilamino, hexanoilamino, trifluoroacetilamino, N-acetil-N-metilamino, pentafluoropropionilamino y etoxicarbonilpropionilamino;

(19) un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo);

(20) un alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(21) un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo) opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6};

(22) un alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo) opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo,

tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6};

(23) un cicloalquil C_{3-10}-carbonilo (por ejemplo, ciclohexilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(24) un aril C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, benzoilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(25) un aralquil C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo y fenetilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(26) un aril C_{6-14}-alquenil C2-6-carbonilo (por ejemplo, estirilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(27) un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(28) un heterocíclico-carbonilo aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furoilo, pirrolilcarbonilo y piridilcarbonilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6};

(29) un heterocíclico-carbonilo no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofuroilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6};

(30) un carbamoílo opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-6}, tales como carbamoílo y dimetilcarbamoílo;

(31) un sulfamoilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un alquílo C_{1-6} y un alquilo C_{1-6}, tales como sulfamoilo y dimetilsulfamoilo;

(32) un aralquiloxi C_{7-13}-carboniltio (por ejemplo, benciloxicarboniltio y fenetiloxicarboniltio) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo);

(33) una alcoxi C_{1-6}-carboxamida (por ejemplo, terbutoxicarboxamida);

(34) un aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo); y similares.

El sustituyente para el "grupo cíclico" antes mencionado es, con preferencia,

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, neopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un hidroxi; un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirimidinilo)

opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo; un grupo heterocíclico aromático fundido (por ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo e indazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo; un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo y dioxidotiomorfolinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo; un grupo heterocíclico fundido no aromático (por ejemplo, oxodihidrobenzoxazolilo y tetrahidrobenzotiazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo; un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un

anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo); un alquiltio C_{1-6}; un alquilsulfinilo C_{1-6}; y un alquilsulfonilo C_{1-6};

(2) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiadiazolilo e imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} y un arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno; o

(3) un alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo) opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}.

El sustituyente para el "grupo cíclico" es, con mayor preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y

pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo heterociclico aromático fundido (por ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo e indazolilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo y dioxidotiomorfolinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo); un alquilsulfinilo C_{1-6}; y un alquilsulfonilo C_{1-6}.

Como "grupo amino opcionalmente sustituido" y "grupo acilo opcionalmente sustituido" para R^1 se usan aquellos que fueron ejemplificados como sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A.

Como ejemplos preferidos del "grupo amino opcionalmente sustituido" para R^1 pueden mencionarse

1) un amino opcionalmente mono- o di-sustituido por sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un hidroxi, un arilo C_{6-14}, y un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido por un nitro, tales como amino, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, fenilamino y N-fenil-N-metilamino;

2) una mono- o di-alquil C_{1-6}-carboxamida opcionalmente sustituida por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y un alquilo C_{1-6}, tales como acetilamino, hexanoilamino, trifluoroacetilamino, N-acetil-N-metilamino y pentafluoropropionilamino;

3) una alcoxi C_{1-6}-carboxamida opcionalmente sustituida por un alquilo C_{1-6}, tales como ter-butoxicarboxamida y N-ter-butoxicarbonil-N-metilamino;

4) una aril C_{6-14}-carboxamida (por ejemplo, fenilcarboxamida)

opcionalmente sustituida por un alquilo C_{1-6};

5) una aralquil C_{7-11}-carboxamida (por ejemplo, bencilcarboxamida y fenetilcarboxamida) opcionalmente sustituida por un alquilo C_{1-6};

6) una heterocíclico-carboxamida aromática de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furilcarboxamida, pirrolilcarboxamida, tienilcarboxamida, piridilcarboxamida) opcionalmente sustituida por un alquilo C_{1-6};

7) una heterocíclico-carboxamida no aromática de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilcarboxamida) opcionalmente sustituida por un alquilo C_{1-6}; y similares.

Como ejemplos preferidos del "grupo acilo opcionalmente sustituido" para R^1 pueden mencionarse

(1) un carboxilo;

(2) un alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo);

(3) un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo,

etoxicarbonilo);

(4) un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo);

(5) un carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-6}, tales como carbamoílo y dimetilcarbamoílo;

(6) un sulfamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-6}, como sulfamoilo y dimetilsulfamoilo;

(7) un mono- o di-aril C_{6-14}-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo);

(8) un mono- o di-aralquil C_{7-13}-carbamoílo (por ejemplo, bencilcarbamoílo);

(9) un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo; y similares.

R^1 es, con preferencia, un grupo cíclico opcionalmente

sustituido y, con mayor preferencia, un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo heterocíclico aromático fundido (por ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo e indazolilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo y dioxidotiomorfolinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo); un alquilsulfinilo C_{1-6}; y un alquilsulfonilo C_{1-6}.

289

Cuando, en la fórmula (I), el heterociclo aromático de 5 miembros representado por anillo A es imidazol, entonces Z no es -O-.

Como ejemplos preferidos del compuesto representado por la fórmula (I) pueden mencionarse los siguientes compuestos.

Un compuesto donde anillo A es un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol o un anillo tetrazol (con preferencia, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol y un anillo tetrazol, con mayor preferencia, un anillo pirazol), cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-13};

B es un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (con preferencia, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo), cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un alcoxi C_{1-6}

opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) y un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo);

X es un alquileno C1-4 o un alquenileno C_{2-4};

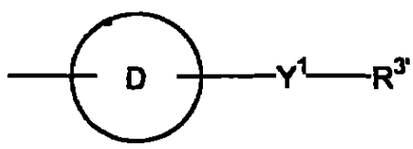
Z es $-CONR^2-$ (donde R^2 es tal como se definió con anterioridad, con preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, y el átomo de carbono (C) de $-CONR^2-$ está unido con X y el átomo de nitrógeno (N) allí está unido con Y);

Y es un enlace o un alquileno C1-4; y

R^1 es un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo heterocíclico aromático fundido (por

ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo e indazolilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo y dioxidotiomorfolinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10}) fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo); un alquilsulfinilo C_{1-6}; y un alquilsulfonilo C_{1-6}.

Como grupo cíclico opcionalmente sustituido para R^1 se prefiere un grupo representado por la fórmula:



donde, tal como se define a continuación, D es un anillo que opcionalmente tiene otros sustituyentes; Y^1 es un enlace o un

grupo hidrocarburo acíclico divalente; $R^{3'}$ es un grupo de la fórmula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ o $-PO_2R^4R^5$, donde R^4 y R^5 son idénticos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico, y R^4 y R^5 pueden formar un heterociclo junto con el átomo de fósforo adyacente oxo-sustituido y dos átomos de oxígeno, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

El "grupo hidrocarburo" para R^4 o R^5 es tal como se definió con anterioridad.

El "grupo heterocíclico" para R^4 o R^5 es tal como se definió con anterioridad.

El heterociclo formado por R^4 y R^5 junto con el átomo de fósforo adyacente oxo-sustituido y dos átomos de oxígeno es tal como se definió con anterioridad.

Como grupo hidrocarburo acíclico divalente para Y^1 pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como X previamente citado.

Y^1 es, con preferencia, un enlace o un alquileno C1-4,

con mayor preferencia, un enlace, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ y similares.

Como el anillo del "anillo que opcionalmente tiene otros sustituyentes" para D puede mencionarse, por ejemplo, el anillo correspondiente al "grupo cíclico" para R^1 previamente citado.

El anillo para D es, con preferencia, un anillo hidrocarburo aromático C_{6-14} opcionalmente saturado en forma parcial (con preferencia, benceno, dihidroindeno), un cicloalcano C_{3-10} (con preferencia, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano), un cicloalqueno C_{3-10} (con preferencia, ciclohexeno), un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo benceno (con preferencia, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, indol, quinolina, isoquinolina y benzotiadiazol), un heterociclo no aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo benceno (con preferencia, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolina, oxazolina, tiazolidina, oxazolidina, dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina, ticmorfolina, dihidrobenzofurano y

oxodihidrobenzoxazol), y similares. El anillo antes citado es, con mayor preferencia, un hidrocarburo aromático C_{6-14}, y se prefiere el benceno en particular.

El anillo antes mencionado puede tener 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y trifluorometilo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi, y similares.

Como "grupo acilo opcionalmente sustituido" para R^3, por ejemplo pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como sustituyentes del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" ejemplificados como sustituyentes para el anillo A. Como "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^3 o $R^{3'}$, por ejemplo pueden mencionarse aquellos que fueron ejemplificados como sustituyentes para el

anillo A.

Como ejemplos preferidos del "grupo acilo opcionalmente sustituido" para R^3 pueden mencionarse un grupo carboxilo; un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo); un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo); un carbamoílo opcionalmente sustituido por un amino; un mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un hidroxi y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo, tales como metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo, propilcarbamoílo, trifluoroetilcarbamoílo, metoxicarboniletilcarbamoílo, 2-hidroxi-1-metoxicarbonil-etilcarbamoílo y 2-hidroxi-1-metoxicarbonil-propilcarbamoílo; un mono- o di-aril C_{6-14}-carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado y un alcoxi C_{1-6}, tales como fenilcarbamoílo, metoxifenilcarbamoílo y trifluorometilfenilcarbamoílo; un mono- o di-aralquil C_{7-13}-

carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un amino opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-6}, un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, un hidroxi y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo, tales como bencilcarbamoílo, fenetilcarbamoílo, dimetilaminobencilcarbamoílo, metoxicarbonilfenetilcarbamoílo y trifluorometilbencilcarbamoílo; un sulfamoílo; un mono- o di-alquilsulfamoílo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfamoílo, etilsulfamoílo); un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, ter-butilsulfinilo); un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, ter-butilsulfonilo); un alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo); un sulfinilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, triazolilsulfinilo y tetrazolilsulfinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo); un sulfonilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, triazolilsulfonilo y tetrazolilsulfonilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; y similares. Como "grupo acilo opcionalmente sustituido" para R^2 es preferible un grupo de la fórmula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ o $-PO_3R^4R^5$ (donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad).

El "grupo acilo opcionalmente sustituido" para R^3 es, con preferencia particular, un alquilsulfonilo C_{1-6}; y un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo).

Ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^3 o $R^{3'}$ incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo); un grupo heterocíclico aromático fundido (por ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, indazolilo); un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo, dioxidotiomorfolinilo); y un grupo heterocíclico fundido no aromático (por ejemplo,

oxodihidrobenzoxazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoílo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo).

De éstos, se prefieren un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático fundido (por ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, indazolilo), y un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo, dioxidotiomorfolinilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}.

Cuando, en la fórmula (II), el heterociclo aromático de 5 miembros representado por anillo A es imidazol, entonces Z

no es -O-; cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es pirazol, X es metileno, Z es -S- e Y es un enlace, entonces el anillo representado por D no es oxadiazol.

Como ejemplos preferidos del compuesto representado por la fórmula (II), puede mencionarse el siguiente compuesto.

[Compuesto A]

Un compuesto donde anillo A es un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol o un anillo tetrazol (con preferencia, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol y un anillo tetrazol, con mayor preferencia, un anillo pirazol), cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-13};

B es un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterociclico aromático opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a

7 miembros (con preferencia, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo), cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), y un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo);

X es un grupo hidrocarburo alifático divalente C_{1-8}, con mayor preferencia, un alquileno C1-4 o un alquenileno C_{2-4};

Z es $-CONR^2-$ (donde R^2 es tal como se definió con anterioridad y con preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, y el átomo de carbono (C) de $-CONR^2-$ está unido con X y el átomo de nitrógeno (N) allí está unido con Y);

Y e Y^1 son idénticos o diferentes y cada uno es un enlace o un alquileno C1-4;

D es un grupo hidrocarburo aromático C_{6-14} que opcionalmente

300
301

tiene otros sustituyentes, con mayor preferencia, un hidrocarburo aromático C_{6-14} (preferentemente, benceno) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metilo y trifluorometilo, y un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) tales como metoxi y etoxi;

R^3 es un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo); o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo) o un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 alquilos C_{1-6}.

[Compuesto B]

Un compuesto donde anillo A es un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol o un anillo tetrazol (con preferencia, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol o un anillo tetrazol, con mayor preferencia, un anillo pirazol), cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-13} (con preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} tales como metilo y similares);

B es un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (con preferencia, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo), cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y un átomo de halógeno; con mayor preferencia, un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor);

X es un alquileno C1-4 o un alquenileno C_{2-4}; con mayor preferencia, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$; con preferencia particular, $-CH=CH-$;

Z es $-CONR^2-$ (donde R^2 es tal como se definió con anterioridad, y el átomo de carbono (C) de $-CONR^2-$ está unido con X y el átomo de nitrógeno (N) allí está unido con Y); con mayor preferencia, $-CONH-$;

Y es un enlace o un alquileno C1-4; con mayor preferencia, un enlace, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$; con preferencia particular, un enlace;

Y^1 es un enlace o un alquileno C1-4; con mayor preferencia, un enlace, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$;

D es un hidrocarburo aromático C_{6-14} (con preferencia, benceno) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno; y

R^4 es un grupo carboxilo; un alcoxi C_{1-6}-carbonilo; un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo); un carbamoílo opcionalmente sustituido por un amino; un mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un hidroxi y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo; un mono- o di-aril C_{6-14}-carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado y un alcoxi C_{1-6}; un mono- o di-aralquil C_{7-13}-carbamoílo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un amino opcionalmente mono- o di-sustituido por un alquilo C_{1-6}, un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, un hidroxi y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo; un sulfamoilo; un mono- o di-alquilsulfamoilo C_{1-6} opcionalmente halogenado; un alquilsulfinilo C_{1-6}; un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo); un alquil C_{1-6}-carbonilo; un sulfinilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, triazolilsulfinilo, tetrazolilsulfinilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}; un arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo); un sulfonilo

heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, triazolilsulfonilo, tetrazolilsulfonilo) opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6};

con mayor preferencia, un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo); un grupo (mono- o di-alquil C_{1-10})fosfono que opcionalmente forma un anillo (por ejemplo, dimetilfosfono; dietilfosfono; diisopropilfosfono; dibutilfosfono; 2-óxido-1,3,2-dioxafosfinanilo).

[Compuesto C]

Un compuesto donde anillo A es un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol o un anillo tetrazol (con preferencia, un anillo pirazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol y un anillo tetrazol, con mayor preferencia, un anillo pirazol), cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-13} (con preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} tales como metilo y similares);

B es un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, un fenilo) o un

grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (con preferencia, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo), cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y un átomo de halógeno; con mayor preferencia, un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor);

X es un alquileno C1-4 o un alquenileno C_{2-4}; con mayor preferencia, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$; con preferencia particular, $-CH=CH-$;

Z es $-CONR^2-$ (donde R^2 es tal como se definió con anterioridad, y el átomo de carbono (C) de $-CONR^2-$ está unido con X y el átomo de nitrógeno (N) allí está unido con Y); con mayor preferencia, $-CONH-$;

Y es un enlace o un alquileno C1-4; con mayor preferencia, un enlace, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$; con preferencia particular, un enlace;

Y^1 es un enlace o un alquileno C1-4; con mayor preferencia, un enlace, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$;

D es un hidrocarburo aromático C_{6-14} (con preferencia, benceno) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno; y

R^3 es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo); un grupo heterocíclico aromático fundido (por ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, indazolilo); un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo, dioxidotiomorfolinilo); un grupo heterocíclico fundido no aromático (por ejemplo,

oxodihidrobenzoxazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6}, un hidroxi-alquilo C_{1-6}, un carboxilo, un carbamoilo y un alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

con mayor preferencia, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo), un grupo heterocíclico aromático fundido (por ejemplo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, indazolilo) o un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxotiazolidinilo, dioxooxazolidinilo, oxodihidrooxadiazolilo, dioxoimidazolidinilo, dioxopiperazinilo, dioxidotiomorfolinilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-6}.

[Compuesto D]

309

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo (Ejemplo N° 2);

(2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida (Ejemplo N° 60);

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida (Ejemplo N° 159);

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida (Ejemplo N° 161);

[4-({(2E)-3-[1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo (Ejemplo N° 149);

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(3-metil-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}acrilamida (Ejemplo N° 110);

(2E)-N-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida (Ejemplo N° 185);

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}acrilamida (Ejemplo N° 222);

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[hidroxi(2-piridinil)metil]fenil}acrilamida (Ejemplo N° 49);

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]acrilamida (Ejemplo N° 192); y

(2E)-N-{4-[(etilsulfonil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida (Ejemplo N° 223).

Las sales de un compuesto representado por la fórmula (I) o (II), un compuesto usado para sintetizar el compuesto representado por la fórmula (I) o (II) y un compuesto usado en la presente invención son, con preferencia, sales farmacéuticamente aceptables y pueden ser, por ejemplo, una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico y una sal con un aminoácido básico o ácido.

Ejemplos preferidos de la sal con una base inorgánica

incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; y sal de aluminio, sal de amonio y similares.

Ejemplos preferidos de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina, y similares.

Ejemplos preferidos de la sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y similares.

Ejemplos preferidos de la sal con un ácido orgánico incluyen sales ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares.

Ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido básico

incluyen sales con arginina, lisina y ornitina, y similares.

Ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

Entre estas sales, gozan de máxima preferencia una sal de sodio, una sal de potasio, clorhidrato y similares.

Una prodroga del compuesto representado por la fórmula (I) o (II) o la correspondiente sal (en adelante a veces abreviado como el compuesto de la presente invención) significa un compuesto capaz de ser convertido en el compuesto de la presente invención in *vivo* por acción de una enzima o el jugo gástrico y similares bajo condiciones fisiológicas, a saber un compuesto capaz de ser convertido en el compuesto de la presente invención tras oxidación, reducción o hidrólisis enzimática y similares, o un compuesto capaz de ser convertido en el compuesto de la presente invención tras hidrólisis y similares por jugo gástrico y similares. Como la prodroga del compuesto de la presente invención se pueden mencionar compuestos derivados por acilación, alquilación o fosforilación del grupo amino del compuesto de la presente

invención (por ejemplo, compuestos derivados por eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terbutilación del grupo amino del compuesto de la presente invención, y similares); compuestos derivados por acilación, alquilación, fosforilación o boración del grupo hidroxi del compuesto de la presente invención (por ejemplo, compuestos derivados por acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación del grupo hidroxi del compuesto de la presente invención, y similares); y compuestos derivados por esterificación o amidación del grupo carboxilo del compuesto de la presente invención (por ejemplo, compuestos derived bi etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloximetil esterificación, etoxicarboniloxietil esterificación, ftalidil esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificación, ciclohexiloxicarboniletil esterificación, o metilamidación del carboxil group del compuesto de la presente invención, y similares), y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto de la presente invención por métodos

conocidos *per se*.

La prodroga del compuesto de la presente invención puede ser una capaz de ser convertida en el compuesto de la presente invención bajo condiciones fisiológicas, como se describe en "Iyakuhin no Kaihatsu (Development of Drugs)", vol. 7, Molecular Designing, publicado por Hirokawa Shoten, 1990, páginas 163-198.

El compuesto de la presente invención se puede rotular con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, y similares) y similares.

Además, el compuesto de la presente invención puede ser un anhídrido o un hidrato.

El compuesto de la presente invención y la correspondiente prodroga son de baja toxicidad y se pueden usar en mamíferos (por ejemplo, humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado vacuno, caballos, cerdos, mono y similares), como agente para la prevención o el tratamiento de neuropatías, un agente para la promoción de la producción o la secreción de un factor neurotrófico y similares, ya sea como

tal o tras la mezcla con un transportador farmacológicamente aceptable o similares para obtener una composición farmacéutica.

Como el transportador farmacológicamente aceptable antes mencionado se pueden mencionar diversas sustancias transportadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación farmacéutica. Se incorporan como excipientes, lubricantes, fijadores, desintegrantes o similares en preparaciones sólidas; como solventes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, buffers, agentes suavizantes o similares en preparaciones líquidas. De ser necesario, se pueden agregar aditivos tales como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes y similares.

Como ejemplos de preferencia de los excipientes se pueden mencionar lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa sódica, acacia en polvo, pululano, anhídrido silícico leve, silicato de aluminio sintético, aluminometasilicato de magnesio y similares.

Como ejemplos de preferencia de los lubricantes se pueden mencionar estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

Como ejemplos de referencia de fijadores se pueden mencionar almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, acacia en polvo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Como ejemplos de preferencia de desintegrantes se pueden mencionar lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, anhidrido silícico leve, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares.

Como ejemplos de preferencia de solventes se pueden mencionar agua para inyección, solución fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y similares.

Como ejemplos de preferencia de solubilizantes se pueden mencionar polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, bencilbenzoato, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares.

Como ejemplos de preferencia de agentes de suspensión se pueden mencionar surfactantes tales como estearíltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, glicerol monoestearato y similares; polímeros hidrófilos tales como polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos, aceite de castor endurecido con polioxietileno y similares.

Como ejemplos de preferencia de agentes isotónicos se pueden mencionar cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y similares.

Como ejemplos de preferencia de buffers se pueden

mencionar soluciones buffer de fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Como ejemplos de preferencia de agentes suavizantes se pueden mencionar alcohol bencílico y similares.

Como ejemplos de preferencia de conservantes se pueden mencionar para-hidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Como ejemplos de preferencia de antioxidantes se pueden mencionar antioxidantes, sulfitos, ascorbatos y similares.

Como ejemplos de preferencia de agentes colorantes se pueden mencionar colorantes de alquitrán comestibles hidrosolubles (por ejemplo, colorantes alimenticios tales como colorantes alimentarios rojos N° 2 y N° 3, colorantes alimentarios amarillos N° 4 y N° 5, colorantes alimentarios azules N° 1 y N° 2), colorantes de laca insolubles en agua (por ejemplo, la sal de aluminio de los colorantes de alquitrán comestibles hidrosolubles y similares), colorantes naturales (por ejemplo, β-caroteno, clorofila, óxido de hierro

rojo y similares) y similares.

Como ejemplos de preferencia de edulcorantes se pueden mencionar sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia y similares.

Como forma de dosificación de la composición farmacéutica antes mencionada se pueden mencionar preparaciones orales tales como comprimidos (incluso comprimidos sublinguales y comprimidos de desintegración intraoral), cápsulas (incluso cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones y similares; o preparationes parenterales tales como inyecciones (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusiones por goteo y similares), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones transdérmicas, ungüentos y similares), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales y similares), pellets, agentes transnasales, agentes transpulmonares (inhalantes), gotas oculares, etc., y similares, y estas preparaciones se pueden administrar sin inconvenientes por vía oral o parenteral.

320

Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida y similares) tales como preparaciones de liberación rápida, preparaciones de liberación sostenida y similares.

La composición farmacéutica se puede producir mediante los métodos bien establecidos en los campos de las técnicas de fabricación farmacéutica, por ejemplo, por los métodos descritos en la farmacopea japonesa y similares. A continuación se describen en detalle algunos métodos concretos para la producción de tales preparaciones. El contenido del compuesto de la invención en una composición farmacéutica varía según la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la invención y similares, pero es, por ejemplo, aproximadamente de 0,1 - 100 % en peso.

Por ejemplo, se puede producir una preparación oral por agregado al ingrediente activo de un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, D-manitol y similares), un desintegrante (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica y similares), un fijador (por ejemplo, almidón pregelatinizado,

321
320

acacia en polvo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000 y similares) y similares, y por moldeado por compresión de la mezcla, y luego, si se desea, se puede recubrir el producto moldeado mediante un método conocido *per se* con una base de cobertura, a fin de enmascarar el sabor o impartir propiedades entéricas o durabilidad.

Como base de cobertura se puede mencionar, por ejemplo, una base de cobertura de azúcar, una base de cobertura de película hidrosoluble, una base de cobertura de película entérica, una base de cobertura de película de liberación sostenida y similares.

Como base de cobertura de azúcar se usa sacarosa y, además se pueden usar combinaciones de uno o más tipos de ingredientes seleccionados entre talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, acacia en polvo, pululano, cera de carnauba y similares.

Como base de cobertura de película hidrosoluble se pueden mencionar, por ejemplo, polímeros de celulosa tales

como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como polivinilacetaldietilamincacetato, copolímero E de aminoalquilmetacrilato [Eudragit E (marca registrada), Rohm farma], polivinilpirrolidona y similares; polisacáridos tales como pululano y similares, y similares.

Como base de cubierta de película entérica se pueden mencionar, por ejemplo, polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, acetatoftalato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (marca registrada), Rohm farma], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (marca registrada), Rohm farma], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (marca registrada), Rohm farma] y similares; productos naturales tales como goma laca y similares, y similares.

Como base de cobertura de película de liberación sostenida se pueden mencionar, por ejemplo, polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero RS de

aminoalquilmetacrilato [Eudragit RS (marca registrada), Rhom farma], una suspensión de copolímero de etilacrilato-metilmetacrilato [Eudragit NE (marca registrada), Rohm farma] y similares; y similares.

Dos o más de las bases de cobertura anteriores se pueden usar como mezclas en proporciones adecuadas. En los casos de cubiertas se puede usar un agente de sombreado tal como óxido de titanio, óxido férrico y similares.

Las inyecciones se preparan por disolución, suspensión o emulsificación del ingrediente activo en un solvente acuoso (por ejemplo, agua destilada, solución fisiológica, solución de Ringer) o un solvente oleaginoso (por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y similares; propilenglicol y similares), junto con dispersantes (por ejemplo, polisorbato 80, aceite de castor 60 endurecido con polioxietileno, polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio y similares), conservadores (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol y similares), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol,

glucosa y similares) y similares. Si se desea, se pueden usar aditivos tales como solubilizantes (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares), estabilizantes (por ejemplo, albúmina sérica humana y similares), agentes suavizantes (por ejemplo, alcohol bencílico y similares) y similares.

El compuesto de la presente invención posee superior acción promotora de la producción o secreción de factor neurotrófico.

Como factor neurotrófico se puede mencionar, por ejemplo, neurotrofina, la superfamilia de TGF-β, la familia de neurocinas, factor de crecimiento y similares.

Neurotrofina es un nombre general dado a la familia de genes del factor de crecimiento (NGF), y se refiere a una proteína que desempeña un papel importante en la diferenciación y la homeostasis funcional de las células de los sistemas nerviosos central y periférico, la formación de sinapsis, la regeneración y la reparación de daños y similares. Como ejemplos concretos de neurotrofinas se pueden

mencionar NGF, BDNF (factor neurotrófico derivado del encéfalo), NT-3 (neurotrofina-3), NT-4/5 (neurotrofina-4/5), NT-6 (neurotrofina-6) y similares. De preferencia, las neurotrofinas incluyen NGF, BDNF, NT-3 y similares.

La superfamilia TGF-β implica un grupo de proteinas conocidas por tener una estructura caracterizada por la posición de cisteína en la molécula madura, y exhibir gran diversidad de acciones sobre diversas células y tejidos. Como ejemplos concretos se pueden mencionar TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, BMP (factor osteogénico, proteína morfogenética ósea)-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8A, BMP-8B, BMP-14 (GDF-5), GDNF (factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales), neurturina, artemina, persefina, GDF-1, GDF-8, GDF (factor de crecimiento/diferenciación)-15, inhibina α, inhibina β, DAF (formación Dauer) 7 y similares. De preferencia, la superfamilia TGF-β es GDNF, GDF-15 y similares.

Como la familia de neurocinas se pueden mencionar, por ejemplo, factor neurotrófico ciliar (CNTF), interleucina 6 (IL-6) y similares.

Como factores de crecimiento se pueden mencionar, por ejemplo, el factor de crecimiento de insulina-1 (IGF-1), el factor de crecimiento básico de fibroblastos y similares.

De preferencia, el factor neurotrófico es neurotrofina, la superfamilia TGF-β y similares, con mayor preferencia, NGF, BDNF, NT-3, GDNF, GDF-15 y similares.

El compuesto de la presente invención posee acción de mejoramiento de la función nerviosa.

Además, el compuesto de la presente invención posee acción de mejoramiento de la velocidad de conducción de los nervios motores o sensitivos, acción mitigadora del dolor (por ejemplo, el dolor neuropático) y acción neuroprotectora.

Aquí, "acción neuroprotectora" significa acción de crecimiento centrífugo de neuritas, acción de formación de la red de neuritas, acción supresora de retracción de neuritas, acción supresora de la degeneración de las terminales nerviosas y similares.

El compuesto de la presente invención es útil como agente para la prevención o el tratamiento de, por ejemplo, neuropatías (por ejemplo, neuropatías periféricas tales como neuropatía diabética, neuropatía inducida por tratamiento de cáncer y similares, síndrome de Guillain-Barre); enfermedades diseases (por ejemplo, demencia senil de Alzheimer, síndrome de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), síndrome de Down); miopatía

cardiaca diabética; lesión de nervios periféricos; lesión espinal; estenosis del conducto espinal; esclerosis múltiple; enfermedad isquémica cerebral; epilepsia; depresión; temblores; síndrome de piernas inquietas; enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, colitis inflamatoria); dolores neuropáticos (por ejemplo, neuropatía dolorosa, neuralgia posherpética, dolor lumbar, neuralgia del trigémino, síndrome del túnel carpiano, dolor por extremidad fantasma, lesión espinal, esclerosis múltiple); dolor crónico (por ejemplo, dolor por cáncer); anormalidades del comportamiento acompañados por demencia (por

ejemplo, deambuleo, comportamiento agresivo); trastornos de ansiedad; obnubilación causada por heridas; anomalías autónomas (por ejemplo, trastorno autónomo diabético, hipoglucemia asintomática, gastroparesia, diarrea neuropática y constipación, disfunción eréctil, hipotensión ortostática, arritmias, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco indoloro, dishidrosis, vejiga neuropática, hipoacusia repentina, oclusión arterial crónica, rubor facial); disfunción vesical (por ejemplo, trastornos del reflejo vesical); deterioro de la audición; lesión por pie diabético; enfermedades óseas (por ejemplo, osteoporosis); enfermedades articulares (por ejemplo, articulación de Charcot, osteoartritis, reumatismp); enfermedad de Hirschsprung y similares.

Además, el compuesto de la presente invención también es útil como agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, etc.), deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT), hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDLemia, hiperlipidemia posprandial), hiperinsulinemia, obesidad, hiperfagia,

hipertensión, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis) y similares; o un síndrome (por ejemplo, síndrome X, síndrome de obesidad visceral) que comprende la combinación de algunas de estas enfermedades.

Además, el compuesto de la presente invención se usa para la profilaxis secundaria o para suprimir la progresión (por ejemplo, supresión de la progresión del deterioro de la tolerancia a la glucosa hacia diabetes) de las diversas enfermedades antes mencionadas (por ejemplo, infarto de miocardio).

Además, el compuesto de la presente invención es útil como agente para aliviar la neuropatía periférica o el trastorno metabólico cerebral; como promotor de la curación de lesiones cutáneas causadas por enfermedades metabólicas o del sistema endocrino, tales como diabetes, y por heridas; como agente de regeneración pancreática (agente de recuperación de la función pancreática); como agente de regeneración renal (agente de recuperación de la función renal); agente para aliviar o suprimir el dolor (por ejemplo, el dolor neuropático); como agente de prevención de la amputación

de extremidades inferiores; como agente preventivo de muerte súbita y similares.

Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía de acuerdo con el sujeto al que se administre, la vía de administración, la enfermedad blanco, la condición patológica y similares, por lo general y por ejemplo, en el caso de la administración por vía oral a un paciente adulto con neuropatía periférica (por ejemplo, neuropatía diabética), de aproximadamente 0,01 - 100 mg/kg peso corporal, de preferencia, 0,05 - 30 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia, 0,1 - 2 mg/kg de peso corporal, por dosis, con una cantidad que de preferencia se administre de una a 3 veces por día.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con un agente farmacéutico (en adelante abreviado como fármaco de combinación) tal como un agente terapéutico para diabetes, un agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, un agente antiepiléptico, un antidepresivo, un agonista opioide, un agente antihiperlipemiante, un agente antihipertensivo, un agente antiarrítmico, un agente antiobesidad, un diurético, un agente quimioterapéutico, un

331
350

agente inmunoterapéutico, un agente antitrombótico, un agente terapéutico para osteoporosis, un agente antidemencia, un agente para aliviar la disfunción eréctil, un agente terapéutico para incontinencia o polaquiuria, un agente terapéutico para disuria, un fármaco antiinflamatorio no esteroide, un anestésico local, vitaminas y similares. Estos fármacos de combinación pueden ser compuestos de bajo peso molecular o proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, anticuerpos, vacunas y similares.

Como agente terapéutico de diabetes se pueden mencionar las preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal obtenidas por extracción de páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante una técnica de ingeniería genética que utiliza *Escherichia coli* o una levadura; insulina-cinc; protamina-insulina-cinc, un fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1 etc.), preparaciones orales de insulina y similares), sensibilizantes de insulina (por ejemplo, pioglitazona o sus sales (de preferencia, clorhidrato), rosiglitazona o sus sales (de preferencia, maleato), reglixano (JTT-501), GI-262570, netoglitazona (MCC-555), YM-440, DRF-2593, BM-13,1258, KRP-297, R-119702, CS-011, FK-614,

los compuestos descritos en WO99/58510 (por ejemplo, ácido (E)-4-[4-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetoxi)benciloxiimino]-4-fenilbutírico), los compuestos descritos en WO01/38325, tesaglitazar (AZ-242), ragaglitazar (NN-622), BMS-298585, ONO-5816, BM-13-1258, LM-4156, MBX-102, LY-519818, MX-6054, LY-510929, balaglitazona (NN-2344), T-131 o sus sales, THR-0921 y similares), inhibidores de α-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitao, etc.), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), secretagogos de insulina, [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzola etc.), repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida o sus sales hidratadas de calcio, etc.], agonistas de GPR40, agonistas de receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2, CJC-1131 etc.], agonistas de amirina (por ejemplo, pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosinafosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico, etc.), inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, NVP-DDP-728, LAF237, TS-021 etc.), agonistas β3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.),

inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucogenofosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, etc.), inhibidores de 11β-hidroxisteroidedeshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498 etc.), adiponectina o sus agonistas, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868 etc.), fármacos para el mejoramiento de la resistencia a las leptinas, agonistas del receptor de somatoestatina (compuestos descritos en WO01/25228 y WO03/42204, compuestos descritos en WO98/44921, WO98/45285 y WO99/22735 etc.), activadores de glucocinasa (por ejemplo, Ro-28-1675) y similares.

Como agente terapéutico de las complicaciones diabéticas se pueden mencionar inhibidores de aldosarreductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, SNK-860, CT-112 y similares), factores neurotróficos y crecientes fármacos relacionados (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de la producción o secreción de las neurotrofinas descritas en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol y similares) y similares), incentivadores de la regeneración

nerviosa (por ejemplo, Y-128 y similares), inhibidores de PKC (por ejemplo, LY-333531 y similares), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina, piridoxamina, y similares), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico y similares), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, mexiletina y similares), agonistas del receptor de somatostatina (BIM23190), inhibidores de cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Como agente antiepiléptico se puede mencionar, por ejemplo, gabapentina, gabapentina MR, trileptal, keppra, zonegran, pregabalina, harkoserida, carbamazepina y similares.

Como antidepresivo se pueden mencionar, por ejemplo, amitriptilina, imipramina y similares.

Como agonista opioide se puede mencionar, por ejemplo, morfina y similares.

Como agente antihiperlipemiante se pueden mencionar los compuestos de estatinas (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina y las correspondientes sales (por ejemplo, sales sódicas) y similares), inhibidores de escualenosintetasa (por ejemplo, los compuestos descritos en WO97/10224, tales como ácido N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético y similares), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato y similares), antioxidantes (por ejemplo, ácido lipoico, probucol) y similares.

Como agente antihipertensivo se pueden mencionar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delaprilo y similares) o antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetilo, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-bemzimidazol-7-carboxílico, etc.), antagonista del calcio

(por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina y similares), clonidina y similares.

Como agente antiarrítmico se pueden mencionar, por ejemplo, mexiletina y similares.

Como agente antiobesidad se pueden mencionar, por ejemplo, fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas de receptor de MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; los compuestos incluidos en WO01/82925 y WO01/87834 etc.); antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, CP-422935 etc.); antagonistas de receptores de cannabinoides (por ejemplo, SR-141716, SR-147778 etc.); antagonisas de ghrelina; inhibidores de 11β-hidroxisteroidedeshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498 etc.) y similares), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, ALT-962 etc.), β3 agonistas (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), péptidos anoréxicos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar) etc.), agonistas

de colecistocinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849 etc.), anoréxicos (por ejemplo, P-57 etc.) y similares.

Como diuréticos se pueden mencionar, por ejemplo, derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromo, salicilato de calcio y teobromo, y similares), preparaciones de tizidas (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida y similares), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno y similares), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida y similares), preparaciones de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida y similares), azosemida, isosorbide, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Como agentes quimioterapéuticos se pueden mencionar, por ejemplo, agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida y similares), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo y similares), antibióticos anticáncer (por ejemplo, mitomicina,

adriamicina y similares), agentes anticáncer derivados de vegetales (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol y similares), cisplatino, carboplatino, etopósido y similares. De estos agentes, son de preferencia furtulona y neofurtulona, que son derivados de 5-fluorouracilo, y similares.

Como agentes inmunoterapéuticos se puede mencionar, por ejemplo, componentes de microorganismos o bacterianos (por ejemplo, un derivado de muramildipéptido, picibanilo y similares), polisacáridos con actividad de potenciación de la inmunidad (por ejemplo, lentinano, sizofirano, crestina y similares), citocinas obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleucinas (IL) y similares), factores estimuladores de colonias (por ejemplo, factor estimulador de colonias de granulocitos, eritropoyetina y similares) y similares, con preferencia por interleucinas tales como IL-1, IL-2, IL-12 y similares.

Como agente antitrombótico se pueden mencionar, por ejemplo, heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica y similares), warfarina (por ejemplo, warfarina potásica y similares), fármacos

antitrombina (por ejemplo, aragatrobano y similares), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa y similares), inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, etilicosapentato, beraprost sódico, clorhidrato de sarpogrelato y otros) y similares.

Como agente terapéutico para osteoporosis se puede mencionar, por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, hidrato de alendronato sódico, incadronato disódico y similares.

Como agente antidemencia se puede mencionar, por ejemplo, tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.

Como agente para aliviar la disfunción eréctil se puede mencionar, por ejemplo, apomorfina, citrato de sildenafilo y similares.

Como agente terapéutico de incontinencia o polaquiuria se puede mencionar, por ejemplo, clorhidrato de flavoxato,

clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y similares.

Como agente terapéutico para disuria se pueden mencionar los inhibidores de acetilcolinaesterasa (por ejemplo, distigmina) y similares.

Como fármaco antiinflamatorio no esteroide se pueden mencionar, por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, indometacina y similares.

Como anestésico local se pueden mencionar, por ejemplo, lidocaína, capsaicina y similares.

Como vitaminas se pueden mencionar, por ejemplo, vitamina B1, vitamina B12 y similares.

Además, también se pueden usar en combinación con el compuesto de la presente invención fármacos con acción de alivio de caquexia, establecida en modelos animales o situaciones clínicas, tales como los inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina y similares) [Cancer Research, Vol. 49, 5935-5939, 1989], derivados de

341

progesterona (por ejemplo, acetato de megesterol) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, 213-225, 1994], glucosteroides (por ejemplo, dexametasona y similares), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocanabinol (*ibid.*), agentes para el mejoramiento del metabolismo lipídico (por ejemplo, ácido eicosapentaenoico y similares) [British Journal of Cancer, Vol. 68, 314-318, 1993], hormonas de crecimiento, IGF-1, o anticuerpos contra factores inductores de caquexia tales como TNF-α, LIF, IL-6, Oncostatina M y similares.

De preferencia, el fármaco de combinación es una preparación de insulina, un sensibilizador de insulina, un inhibidor de α-glucosidasa, una biguanida, un secretagogo de insulina (de preferencia, una sulfonilurea), un inhibidor de aldosarreductasa, un inhibidor de PKC, un agente antiepiléptico, un antidepresivo, un agente antiarrítmico, un agonista opioide, un antioxidante, un fármaco antiinflamatorio no esteroide y similares.

El tiempo de administración del fármaco de combinación antes mencionado no es restrictivo, y el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se pueden

administrar a un sujeto de administración en forma simultánea, o se pueden administrar en tiempos escalonados. La dosificación del fármaco de combinación se puede determinar de acuerdo con la dosis de aplicación clínica, y se puede seleccionar en forma adecuada según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

El modo de administración del fármaco de combinación no tiene restricciones particulares, siempre que se combinen el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación en la administración. Entre los ejemplos de dicho modo de administración se incluyen los siguientes métodos: (1) el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se procesan simultáneamente para obtener una única preparación, que se administra. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se procesan por separado para obtener dos clases de preparaciones, que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se procesan por separado para obtener dos clases de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en tiempos escalonados. (4) El compuesto

de la presente invención y el fármaco de combinación se procesan por separado para obtener dos clases de preparaciones, que se administran simultáneamente por las distintas vías de administración. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se procesa por separado para obtener dos clases de preparaciones, que se administran por las distintas vías de administración en tiempos escalonados (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se administran en este orden, o en orden inverso), y similares.

La proporción entre el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se puede seleccionar de manera adecuada según el sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un humano, se usan 0,01-100 partes en peso del fármaco de combinación respecto de 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Cuando se usa el compuesto de la presente invención en combinación con un fármaco de combinación, la dosis de ambos componentes se puede reducir dentro de un margen de seguridad, para tener en consideración el efecto opuesto de

los componentes. En particular, se puede reducir de la dosis normal un fármaco de combinación tal como un sensibilizador de insulina, un secretagogo de insulina (de preferencia, una sulfonilurea), una biguanida, un inhibidor de aldosarreductasa, un inhibidor de PKC, un agente antiepiléptico, un antidepresivo, un agente antiarrítmico, un agonista de opioides, un antioxidante, un fármaco antiinflamatorio no esteroide y similares. En consecuencia, se puede prevenir con seguridad el efecto opuesto causado por la combinación de estos fármacos.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con un método de tratamiento que incluya un medio no farmacológico tal como estimulación eléctrica espinal, acupuntura y moxibustión, y similares.

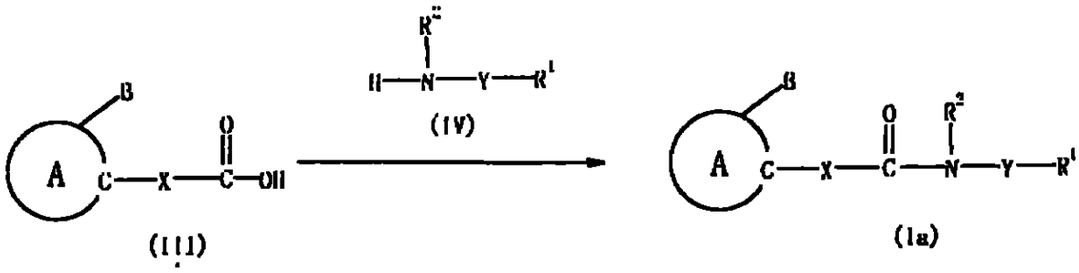
A continuación se explican los métodos de producción del compuesto de la presente invención.

El compuesto (I) se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, tal como Método A, Método D y Método F, que se describen a continuación, o un método análogo.

345

El compuesto (Ia) de la fórmula (I), donde Z es $-CONR^2-$ (R^2 es como se definió antes) se puede producir de acuerdo con, por ejemplo, el siguiente Método A.

[Método A]



donde los símbolos son como se definió antes.

En este método se somete el compuesto (III) a una reacción de amidación, para producir el compuesto (Ia). Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*, tal como el método para la condensación directa del compuesto (III) con el compuesto (IV), un método para hacer reaccionar un derivado reactivo del compuesto (III) con el compuesto (IV) y similares.

En general, el método para la condensación directa del compuesto (III) con el compuesto (IV) se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como agentes de condensacion agente se pueden mencionar algunos convencionales tales como los reactivos de condensación del tipo carbodiimida, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o sus clorhidratos y similares; reactivos de condensación del tipo ácido fosfórico, por ejemplo dietilcianofosfato, difenilfosforilazida y similares; carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio y similares.

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar, por ejemplo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benzeno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares;

acetato de etilo, agua y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla de proporciones adecuadas.

En general, la cantidad del compuesto (IV) usada es equivalente a 0,1 -10 molar, con preferencia, equivalente a 0,3 - 3 molar, respecto del compuesto (III).

En general, la cantidad del agente de condensación usada es equivalente a 0,1 - 10 molar, con preferencia, equivalente a 0,3 - 3 molar, respecto del compuesto (III).

Cuando se usa como agente de condensación el reactivo de condensación antes mencionado, de tipo carbodiimida, es posible mejorar la eficiencia de la reacción a través del uso de un promotor de condensación adecuado (por ejemplo, hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida y similares) de ser necesario. En general, cuando se usa el reactivo de condensación antes mencionado, de tipo ácido fosfórico, como agente de condensación, se puede mejorar la eficiencia de la reacción a través del

agregado de una orgánica tipo amina, por ejemplo trietilamina y similares.

En general, la cantidad del promotor de condensación antes mencionado y la base orgánica tipo amina utilizada es equivalente a 0,1 - 10 equivalentes molares, de preferencia, equivalente a 0,3 - 3 molar, respecto del compuesto (III).

En general, la temperatura de reacción es de -30°C a 100° C.

En general, el tiempo de reacción es de 0,5 - 60 hs.

Como derivado reactivo del compuesto (III) antes mencionado, se pueden mencionar, por ejemplo, anhidridos ácidos, haluros ácidos (cloruro ácido, bromuro ácido), imidazolida, o anhídridos ácidos mixtos (por ejemplo, anhídridos con carbonato de metilo, carbonato de etilo o carbonato de isobutilo, y otros) y similares.

Por ejemplo, cuando se usa un anhídrido ácido o un haluro ácido como el reactivo respectivo, en general se lleva

a cabo la reacción en presencia de una base, en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como base se pueden mencionar, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar, por ejemplo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hiddrocarburos aromáticos tales como benzeno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo, acetonitrilo, agua y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla de proporciones adecuadas. Cuando se usan las amidas antes mencionadas como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción, la reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de una base.

En general se usa una cantidad del compuesto (IV) equivalente a 0,1-10 molar, con preferencia, equivalente a 0,3 - 3 molar, relativo al compuesto (III).

En general se usa una cantidad de la base equivalente a 0,1 - 10 molar, con preferencia, equivalente a 0,3 - 3 molar, relativo al compuesto (III).

En general, la temperatura de reacción es de -30°C a 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de 0,5 - 20 hs.

Cuando se usa un anhídrido ácido mixto como derivado reactivo, se hace reaccionar el compuesto (III) con éster de ácido clorocarbónico, en presencia de una base y luego se hace reaccionar con el compuesto (IV).

Como éster de ácido clorocarbónico se puede mencionar, por ejemplo, metilclorocarbonato, etilclorocarbonato, isobutilclorocarbonato y similares.

Como base se pueden mencionar, por ejemplo, trietilamina, anilina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

En general, la cantidad utilizada de compuesto (IV) es equivalente a 0,1-10 molar, con preferencia, equivalente a 0,3 - 3 molar, relativo al compuesto (III).

En general, la temperatura de reacción es de -30°C a 100°C.

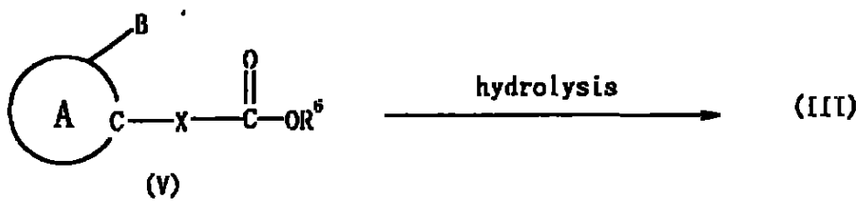
En general, el tiempo de reacción es de 0,5 - 20 hs.

El compuesto (Ia) así obtenido se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

El compuesto (IV) utilizado como compuesto inicial en el Método A antes mencionado se puede producir mediante un método conocido *per se*.

El compuesto (III) utilizado como compuesto inicial en el Método A antes mencionado se puede producir, por ejemplo, mediante el Método B siguiente.

[Método B]



(V)

donde R^6 es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido, y otros símbolos son los antes definidos.

Como "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^6, se pueden usar los respectivamente ejemplificados en el Método B antes mencionado.

Como "grupo acilo opcionalmente sustituido" para R^5, se pueden usar los respectivamente ejemplificados en el R^1 antes mencionado.

De preferencia, R^5 es un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo), un grupo C_{7-13} aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo) y similares.

En este método se somete el compuesto (V) a una reacción de hidrólisis para obtener el compuesto (III).

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional, en presencia de un ácido o una base, en un solvente que contiene agua.

Como ácido se pueden mencionar, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido bromhídrico y similares.

Como base se puede mencionar, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio,

carbonato de sodio, carbonato de cesio y similares; carbonatos de metales alcalino-térreos tales como carbonato de bario, carbonato de calcio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio y similares; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y similares; hidróxidos de metales alcalino-térreos tales como hidróxido de bario, hidróxido de calcio y similares; y similares.

En general, la cantidad de ácido o de base utilizada es una cantidad en exceso respecto del compuesto (V). De preferencia, la cantidad de ácido utilizada es de aproximadamente 2 - a aproximadamente 50 equivalentes respecto del compuesto (V) y la cantidad de la base utilizada es de aproximadamente 1,2 - a aproximadamente 10 equivalentes respecto del compuesto (V).

Como solvente que contiene agua se puede mencionar, por ejemplo, un solvente mixto de agua y uno o más tipos de solventes seleccionados de alcoholes tales como metanol, etanol y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; dimetilsulfóxido y acetona y similares, y similares. Cuando se usa un ácido para

la reacción de hidrólisis se puede usar una cantidad en exceso del ácido como solvente.

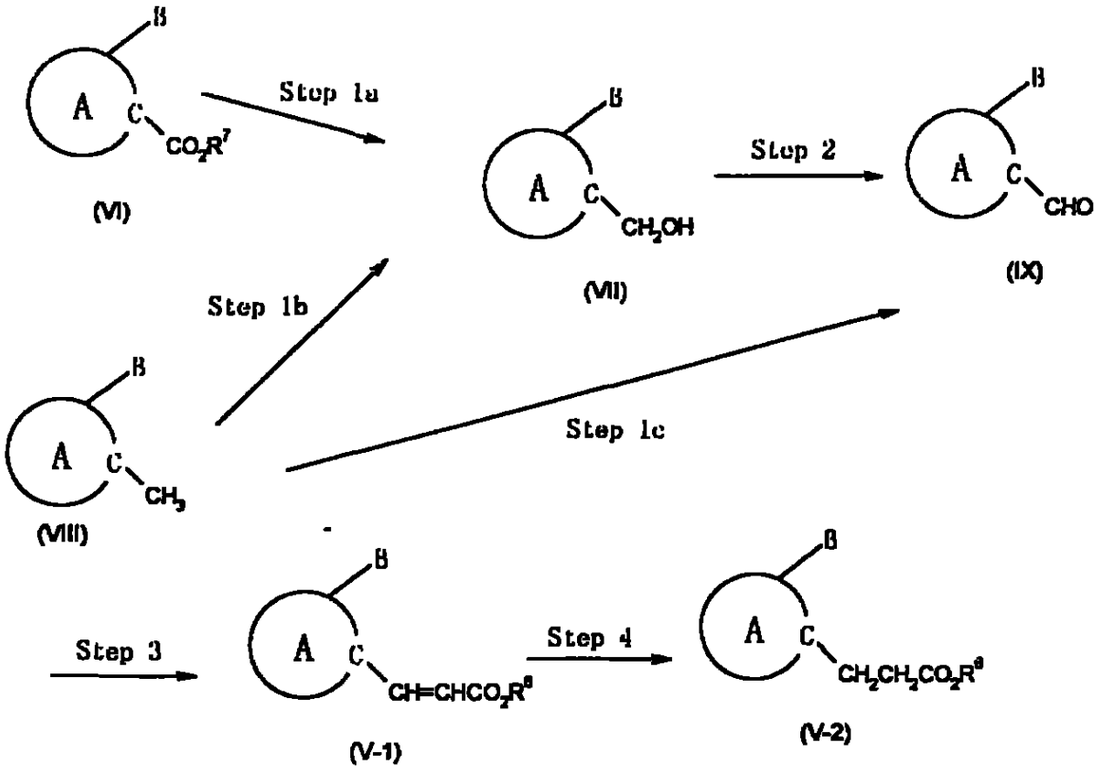
En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20°C a aproximadamente 150°C, con preferencia, de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 hs.

El compuesto (III) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

El compuesto (V) utilizado como compuesto inicial en el Método B antes mencionado se puede producir mediante un método conocido *per se*. Por ejemplo, a partir de los compuestos (V), se pueden producir compuestos donde X es -CH=CH- o $-(CH_2)_2-$ [respectivamente compuesto (V-1) o (V-2)] de acuerdo con el Método C siguiente.

[Método C]



donde R^7 es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido, y otros símbolos son los antes definidos.

Como "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^7, se pueden usar los respectivamente ejemplificados para R^6 antes mencionado.

Como "grupo acilo opcionalmente sustituido" para R^6, se pueden usar los respectivamente ejemplificados en el R^1 antes mencionado.

De preferencia, R^7 es un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo), un grupo C_{7-13} aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo) y similares.

(Paso 1a) Reacción de reducción

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en presencia de un agente reductor en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como agente reductor se puede mencionar, por ejemplo, borhidruro de sodio, borhidruro de litio, hidruro de aluminio

y litio, hidruro de diisobutilaluminio, dihidrobis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio, borano y sus complejos (por ejemplo, borano-tetrahidrofurano, borano-piridina, borano-dimetilsulfuro y similares) y similares.

La cantidad del agente reductor utilizado es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 0,5 - aproximadamente 10 molar relativo al compuesto (VI).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; agua; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; y similares. Se pueden usar dos o más tipos de estos solventes en una mezcla de proporciones adecuadas.

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -50°C a aproximadamente 150° C, con preferencia, desde aproximadamente -10 hasta aproximadamente 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 hs.

El compuesto (VII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Es posible utilizar una mezcla de reacción que contiene compuesto (VII) como material inicial para la siguiente reacción, sin separación o purificación del compuesto (VII).

El compuesto (VI) utilizado como compuesto inicial en el Paso 1a mencionado se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo los métodos descritos en Tetrahedron Letters, Vol. 41, p. 5453 (2000), WO 99/52882, Journal of Chemical Society, Perkin Trans. Vol. 1, No. 2, pp. 642-645 (1981) y similares, o un método análogo correspondiente.

(Paso 1b) Reacciones de halogenación e hidroxilación

En este paso se somete el compuesto (VIII) a una reacción de halogenación y luego a una reacción de hidroxilación, para obtener el compuesto (VII).

Aquí se lleva a cabo la reacción de halogenación en presencia de un agente halogenante y, de ser necesario, un iniciador de reacción adecuado, en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como agente halogenante se pueden mencionar, por ejemplo, imidas N-halogenadas tales como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y similares, y similares.

La cantidad de agente halogenante utilizada es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 10 molar relativo al compuesto (VIII).

Como iniciador de reacción se pueden mencionar, por ejemplo, azocompuestos orgánicos tales como azobisisobutironitrilo y similares; peróxidos orgánicos tales como benzoilperóxido y similares; y similares.

La cantidad de iniciador de reacción utilizada es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 0,001 - aproximadamente 1 molar relativo del compuesto (VIII).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano y similares, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida y similares. Se pueden usar dos o más tipos de estos solventes en una mezcla de proporciones adecuadas.

En general, la temperatura de reacción es de -50 a 200°C, de preferencia, de 0 a 120°C.

En general, el tiempo de reacción es de 0,1 - 48 hs.

La reacción de hidroxilación se lleva a cabo en forma adecuada en presencia de una base adecuada en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, acetatos y formiatos de metales alcalinos tales como acetato de sodio, acetato de potasio, formiato de sodio y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y similares; carbonatos de metales alcalino-térreos tales como carbonato de bario, carbonato de calcio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio y similares; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y similares; hidróxidos de metales alcalino-térreos tales como hidróxido de bario, hidróxido de calcio y similares; y similares.

En general, la cantidad de base utilizada es una cantidad en exceso respecto del compuesto (VIII). La cantidad de base utilizada es equivalente, de preferencia, a aproximadamente 1,2 - aproximadamente 30, respecto del compuesto (VIII).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares;

dimetilsulfóxide, acetona y similares. Se pueden usar dos o más tipos de estos solventes en una mezcla en las proporciones adecuadas, o en una mezcla con agua. Cuando el solvente antes mencionado se usa en una mezcla con agua, la proporción de la mezcla de agua es, por ejemplo, 0,1 - 1000%, con preferencia, 1 - 100%, en volumen respecto del solvente.

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente -10 a aproximadamente 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 20 hs.

El compuesto (VII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solventes, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. También es posible utilizar una mezcla de reacción que contiene compuesto (VII) como material inicial para la siguiente reacción, sin separar o purificar el compuesto (VII).

(Paso 1c) Reacción de dihalogenación e hidrólisis

En este paso se somete el compuesto (VIII) a una reacción de dihalogenación y luego a reacción de hidrólisis, para obtener el compuesto (IX).

La reacción de dihalogenación se lleva a cabo en presencia de un agente halogenante y, de ser necesario, un iniciador de reacción adecuado en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como agente halogenante, iniciador de la reacción y solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden usar los respectivamente ejemplificado en la reacción de halogenación antes mencionada en el Paso 1b.

La cantidad de agente halogenante utilizada es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 2 - aproximadamente 20 equivalentes molares, respecto del compuesto (VIII).

La cantidad de iniciador de reacción utilizada es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 0,001 - aproximadamente 1 molar respecto del compuesto (VIII).

En general, la temperatura de reacción es de -50 a 200°C, de preferencia, 0 a 120°C.

En general, el tiempo de reacción es de 0,1 - 48 hs.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo de la misma manera que en la reacción de hidroxilación del Paso 1b antes mencionado.

El compuesto (IX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. También es posible utilizar una mezcla de reacción que contiene el compuesto (IX) como material inicial para la siguiente reacción, si separación o purificación del compuesto (IX).

El compuesto (VIII) utilizado como compuesto inicial en los Pasos 1b y 1c antes mencionados se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry, Vol. 51, p. 4075 (1986) y similares, o un método análogo correspondiente.

(Paso 2) Reacción de oxidación

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en presencia de un oxidante en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como oxidante se pueden mencionar, por ejemplo, oxidantes metálicos tales como dióxido de manganeso, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, óxido de rutenio y similares; y similares.

La cantidad del oxidante utilizado es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 10 molar respecto del compuesto (VII).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; y similares. Se pueden usar dos o más tipos de estos solventes en una mezcla de proporciones adecuadas.

En general, la temperatura de reacción es de -50 a 150°C, de preferencia, -10 a 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 hs.

Además, el compuesto (IX) también se puede producir por agregado de un reactivo de reacción tal como un complejo de sulfurotrioxidopiridina u cloruro de oxalilo y similares al compuesto (VII) en un solvente mixto de sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, e hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares, y luego hacerlo reaccionar con una base orgánica tal como trietilamina, N-metilmorfolina y similares.

La cantidad del reactivo de reacción utilizado es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 10 molar respecto del compuesto (VII).

La cantidad de base orgánica utilizada es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 10 molar respecto del compuesto (VII).

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -50 a aproximadamente 150°C, de preferencia, aproximadamente -10 a aproximadamente 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 hs.

El compuesto (IX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. También es posible utilizar una mezcla de reacción que contiene el

compuesto (IX) como material inicial para la siguiente reacción, sin separación o purificación del compuesto (IX).

(Paso 3) Reacción de adición de carbeno

En este paso se produce compuesto (V-1) por la reacción de compuesto (IX) con un reactivo de fósforo orgánico en presencia de una base en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como reactivo de fósforo orgánico se pueden mencionar, por ejemplo, metildimetilfosfonoacetato, etildietilfosfonoacetato, etil dimetilfosfonoacetato y similares.

La cantidad del oxidante utilizado es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 10 molar respecto del compuesto (IX).

Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio y similares; sales de metales alcalino-térreos tales

como carbonato de bario, carbonato de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros metálicos tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terbutóxido de potasio y similares; y similares.

La cantidad de estas bases utilizadas es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 5 molar respecto del compuesto (IX).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; y similares. Se pueden usar dos o más de estos solventes en una mezcla en proporciones adecuadas.

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -50 a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente -10 a aproximadamente 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 hs.

El compuesto (V-1) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. También es posible utilizar una mezcla de reacción que contiene el compuesto (V-1) como material inicial para la siguiente reacción, sin separación o purificación del compuesto (V-1).

(Paso 4) Reacción de hidrogenación

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno de ácido fórmico y similares, y

catalizador metálico en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como catalizador metálico se pueden mencionar, por ejemplo, catalizadores de metales de transición tales como paladio-carbono, paladio-carbonato de bario, negro de paladio, óxido de platino, platino-carbono, níquel Raney, catalizador de Wilkinson y similares, y similares.

La cantidad del catalizador metálico utilizado es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 0,011 - aproximadamente 10 molar respecto del compuesto (V-1).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; y similares. Se pueden usar dos o más de estos solventes en una mezcla en proporciones adecuadas.

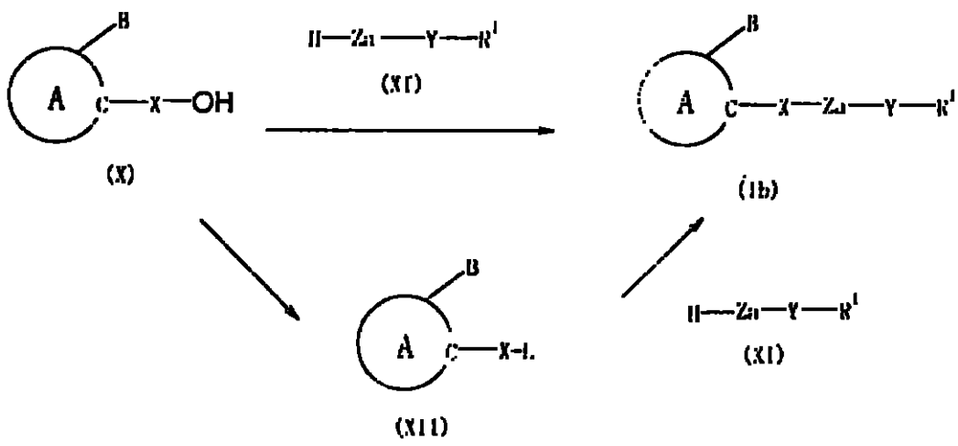
En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -50 a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente -10 a aproximadamente 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 hs.

El compuesto (V-2) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

El compuesto (Ib) de la fórmula (I), donde Z es Za [Za es -O-, -S- o $-NR^2-$ (R^2 es como se definió antes)] se puede producir, por ejemplo, mediante el Método D siguiente.

[Método D]



donde L es un grupo saliente y los demás símbolos son como se definió antes.

Como grupo saliente para L se pueden mencionar, por ejemplo, un átomo de halógeno, $-OSO_2R^3$ (R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-4} alquilo, un grupo C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-4}, un grupo aralquilo C_{7-14} opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-4}) y similares.

Aquí se puede mencionar como átomo de halógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

Como grupo alquilo C_{1-4} del "grupo alquilo C_{1-4}", "grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-4}"

y "grupo aralquilo C_{7-14} opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-4}" se pueden mencionar para R^4, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. De ellos se prefiere el metilo.

Como grupo arilo C_{6-10} del "grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-4}" se pueden mencionar R^3, fenilo y naftilo. De ellos se prefiere fenilo.

Como grupo aralquilo C_{7-14} del "grupo C_{7-14} aralquilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-4}" se pueden mencionar para R^8, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. De ellos se prefiere bencilo.

El grupo saliente para L es de preferencia, un átomo de halógeno (de preferencia, cloro), metansulfoniloxi y similares.

El compuesto (Ib) se puede producir, por ejemplo, al someter el compuesto (X) y el compuesto (XI) a la reacción de Mitsunobu.

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional, en presencia de una fosfina y un azocompuesto en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como compuesto de fosfina se pueden mencionar, por ejemplo, trimetilfosfina, trietilfosfina, tributilfosfina, trifenilfosfina, difenilpiridilfosfina, cianometilentributilfosforano y similares.

Como azocompuesto se puede mencionar, por ejemplo, dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato, azodicarbonildipiperidina y similares.

Cuando se usa cianometilentributilfosforano como compuesto de fosfina, la reacción se puede llevar a cabo en ausencia de azocompuesto.

En general, la cantidad del compuesto (XI) utilizado es equivalente a 1-20, de preferencia, equivalente a 1 -10, respecto del compuesto (X).

En general, la cantidad del compuesto de fosfina y del azocompuesto utilizado es equivalente a 1-50, de preferencia, equivalente a 1 -10, respecto del compuesto (X).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y otros; y similares. Se pueden usar dos o más de estos solventes en una mezcla en proporciones adecuadas.

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente -10 a aproximadamente 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 20 hs.

El compuesto (Ib) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación,

por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

El compuesto (Ib) también se puede producir por conversión del compuesto (X) en el correspondiente derivado reactivo, compuesto (XII), y al hacer reaccionar el compuesto (XII) con compuesto (XI).

El compuesto (XII) se puede producir mediante la reacción del compuesto (X) con un reactivo activador adecuado en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción, de ser necesario, en presencia de una base.

Aquí se pueden usar como reactivos activadores los correspondientes al grupo saliente L antes mencionados. Entre los ejemplos específicos de reactivo activador se incluyen cloruro de tionilo, cloruro de metansulfonilo y similares.

La cantidad del reactivo activador utilizado es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 10 molar respecto del compuesto (X).

Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio y similares; sales de metales alcalino-térreos tales como carbonato de bario, carbonato de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros metálicos tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terbutóxido de potasio y otros; y similares.

La cantidad de estas bases utilizadas es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 10 molar respecto del compuesto (X).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-

dimetilformamida y otros; y similares. Se pueden usar dos o más de estos solventes en una mezcla en proporciones adecuadas. Cuando el solvente antes mencionado se usa con agua, la proporción de mezcla con agua es, por ejemplo, 0,1-1.000%, con preferencia, 1-100%, en volumen respecto del solvente.

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente -10 a aproximadamente 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 20 hs.

El compuesto (XII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. También es posible utilizar una mezcla de reacción que contiene el compuesto (XII) como material inicial para la siguiente reacción, si separación o purificación del compuesto (XII).

La reacción del compuesto (XII) con el compuesto (XI) se lleva a cabo en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción, de ser necesario, en presencia de una base.

Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio y similares; sales de metales alcalino-térreos tales como carbonato de baric, carbonato de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros metálicos tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terbutóxido de potasio y otros; y similares.

La cantidad de estas bases utilizadas es, de preferencia, equivalente a aproximadamente 1 - aproximadamente 10 molar respecto del compuesto (XII).

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y otros; y similares. Se pueden usar dos o más de estos solventes en una mezcla en proporciones adecuadas, o se puede mezclar con agua. Cuando el solvente antes mencionado se usa en una mezcla con agua, la proporción de mezcla de agua es, por ejemplo, 0,1-1.000%, con preferencia, 1-100%, en volumen respecto del solvente.

En general, la cantidad del compuesto (XI) utilizado es equivalente a 1 -20 molar, de preferencia equivalente a 1-10, respecto del compuesto (XII).

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente -10 a aproximadamente 100°C.

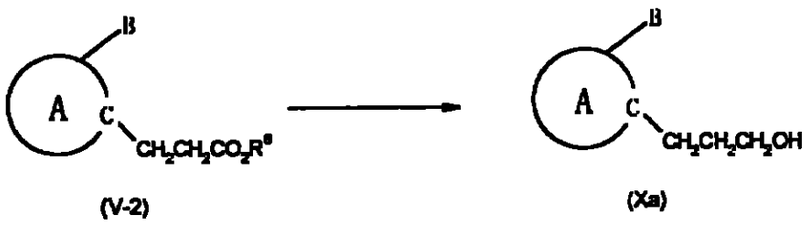
En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 20 hs.

El compuesto (Ib) asi obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

El compuesto (X) y el compuesto (XI) utilizados como compuestos iniciales en el Método D antes mencionado se pueden producir por un método conocido *per se* o un método análogo correspondiente.

A partir de los compuestos (X) se puede producir el compuesto (Xa), donde X es $-(CH_2)_3-$, por ejemplo, mediante el Método E siguiente.

[Método E]



(V-2) (Xa)

donde los símbolos son como se definieron antes.

En este método, se somete el compuesto (V-2) a una reacción de reducción para obtener el compuesto (Xa).

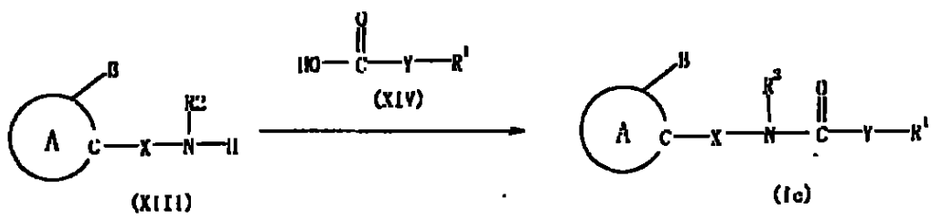
Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que en el Paso 1a del Método C antes mencionado.

El compuesto (Xa) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

A partir de los compuestos (X) también se puede producir un compuesto donde X es distinto de $-(CH_2)_3-$ mediante el Método E antes mencionado, o un método análogo correspondiente.

El compuesto (Ic) de la fórmula (I), donde Z es $-NR^2CO-$ (R^2 es como se definió antes) se puede producir, por ejemplo, por el Método F siguiente.

[Método F]



donde los símbolos son como se definió antes.

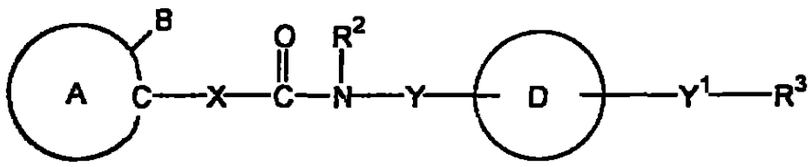
En este método se somete el compuesto (XIII) a una reacción de amidación para obtener el compuesto (Ic). Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que en el Método A antes mencionado.

El compuesto (XIII) y el compuesto (XIV) se pueden producir por un método conocido *per se*.

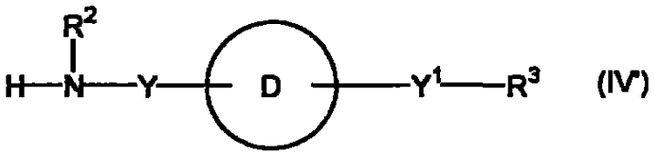
El compuesto (Ic) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida,

extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

A partir de los compuestos antes mencionados (Ia), se puede producir el compuesto (Iaa) representado por la fórmula:



donde cada símbolo es como se definió antes, por reacción del compuesto antes mencionado (III) con un compuesto representado por la fórmula:



(IV')

donde cada símbolo es como se definió antes.

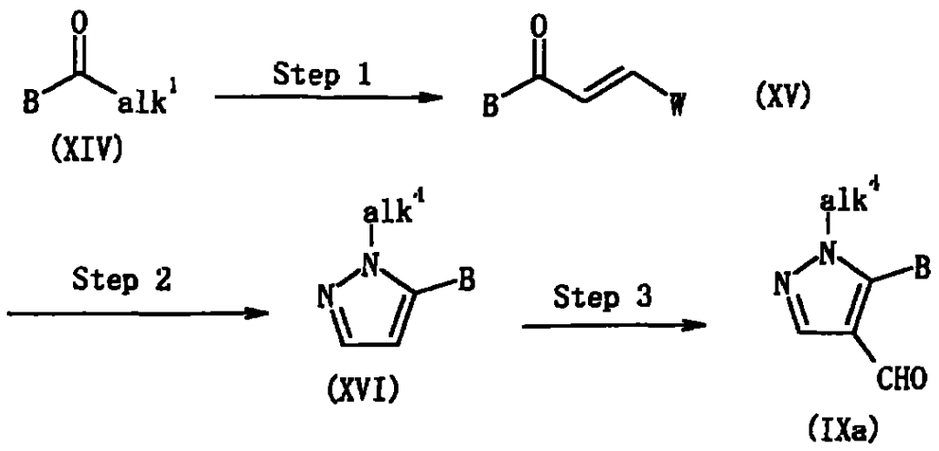
Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que en el Método A antes mencionado. En esta reacción, el

compuesto (IV') utilizado como compuesto inicial, se puede producir por un método conocido *per se*.

El compuesto (Iaa) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

A partir de los compuestos (IX) antes mencionados también se puede producir el compuesto (IXa), donde el anillo A es un pirazol sustituido por un grupo C_{1-6} alquilo, por ejemplo, mediante el Método G siguiente.

[Método G]



donde B es según se definió antes; W es -OH o $-N(alk^2)(alk^3)$; alk^1, alk^2, alk^3 y alk^4 son iguales o distintos, y cada uno es un grupo C_{1-6} alquilo.

Como grupo alquilo C_{1-6} para alk^1, alk^2, alk^3 o alk^4, se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo y similares. De ellos se prefiere metilo.

Como grupo aralquilo C_{7-13} para alk^4 se pueden mencionar, por ejemplo, bencilo y similares.

(Paso 1)

Este paso se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*, tal como el método descrito en Inorganic Chemistry, 28, 1093(1989), o un método análogo correspondiente.

Primero se hace reaccionar el compuesto (XIV) con un éster de ácido fórmico (por ejemplo, un éster alquílico inferior tal como formiato de metilo, formiato de etilo,

formiato de propilo y similares) en presencia de una base, para obtener el compuesto (XV), donde W es -OH.

En general, esta reacción se lleva a cabo en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción. Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden usar, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ter-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos hidrogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, etc.), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico, éter ter-butilmetílico, tetrahidrofurano, dioxano etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida y similares. Se pueden usar dos o más tipos de estos solvente en una mezcla con proporciones adecuadas.

Como la base se usan, por ejemplo, aminas terciarias (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-

etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, DBU (1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno), DBN (1,5-diazabiciclo[4,3,0]-5-noneno), etc.), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, etc.), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, etc.), alcóxidos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, propóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, ter-butóxido de potasio, etc.), hidruro de potasio, hidruro de sodio, amida sódica, potasio metálico, sodio metálico y similares.

En general, la cantidad del éster de ácido fórmico y la base utilizadas es equivalente a 1 -10, de preferencia equivalente a 1-5 para cada uno, respecto del compuesto (XIV).

En general, la temperatura de reacción es de -20 a 150°C, de preferencia, de -10 a 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de 30 min-24 hs, de preferencia de 1-15 hs.

Además, el compuesto (XV) donde W es $-N(alk^2)(alk^3)$ (alk^2 y alk^3 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo C_{1-6} alquilo) se puede producir por reacción del compuesto (XIV) con dimetilformamida di-alquilacetales C_{1-6} (por ejemplo, dimetilformamidadimetilacetal, dimetilformamidadietilacetal, dimetilformamidadipropilacetal, dimetilformamidadiisopropilacetal y similares), bisdimetilaminometoximetano o trisdimetilaminometano.

En general, esta reacción se lleva a cabo en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción. Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden usar, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ter-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos hidrogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, etc.), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico, éter ter-butilmetílico, tetrahidrofurano, dioxano etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), dimetilformamida,

dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida y similares. Se pueden usar dos o más tipos de estos solvente en una mezcla con proporciones adecuadas. También es posible llevar a cabo la reacción sin solvente.

En general, la cantidad de dimetilformamida di-C_{1-6} alquilacetales, bisdimetilaminometoximetano y trisdimetilaminometano utilizados es equivalente a 1-10, de preferencia, equivalente a 1-5, para cada uno, respecto del compuesto (XIV).

En general, la temperatura de reacción es de -20 a 200°C, de preferencia, de -10 a 150°C.

En general, el tiempo de reacción es de 30 minutos -24 hs, de preferencia, de 1-15 hs.

El compuesto (XV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. También es

posible utilizar una mezcla de reacción que contiene el compuesto (XV) como material inicial para la siguiente reacción, sin separación o purificación del compuesto (XV).

El compuesto (XIV) utilizado como compuesto inicial de esta reacción se puede producir mediante un método conocido *per se*.

(Paso 2)

Entonces, se hace reaccionar el compuesto (XV) con una alquilhidrazina C_{1-6} o una aralquilhidrazina C_{7-13} en presencia de un ácido, para obtener el compuesto (XVI).

Como alquilhidrazina C_{1-6} se puede mencionar, por ejemplo, metilhidrazina, etilhidrazina y similares.

Como aralquilhidrazina C_{7-13} se puede mencionar, por ejemplo, bencilhidrazina y similares.

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden mencionar hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como

394

tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y otros; y similares. Se pueden usar dos o más de estos solventes en una mezcla en proporciones adecuadas.

Como ácido utilizado para esta reacción se pueden mencionar, por ejemplo, ácidos minerales (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico y similares, ácido alcanforsulfónico, etc.) y similares. De ellos se prefieren los ácidos sulfónicos, con particular preferencia por el ácido p-toluensulfónicos.

En general, la cantidad de alquilhidrazina C_{1-6}, de aralquilhidrazina C_{7-13} y del ácido utilizados es equivalente a 1 - 10, de preferencia, equivalente a 1 - 5, para cada uno, respecto del compuesto (XV).

En esta reacción se pueden usar alquilhidrazina C_{1-6} y aralquilhidrazina C_{7-13} como sal ácida de adición. Como dicha sal ácida de adición se pueden mencionar, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, sulfato) y sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, p-toluensulfonato) ejemplificados como las sales de los compuestos representados por la fórmula (I). Cuando se usan alquilhidrazina C_{1-6} y aralquilhidrazina C_{7-13} como sales ácidas de adición, también se puede realizar la reacción sin el agregado de un ácido.

En esta reacción, la cantidad de ácido (inclusive del ácido que forma la sal ácida de adición) utilizada es, de preferencia, equivalente a 1 respecto de alquilhidrazina C_{1-6} o aralquilhidrazina C_{7-13}, y con el uso de esta cantidad se obtienen altos rendimientos de producción del compuesto objeto.

En general, la temperatura de reacción es de -20 a 150°C, de preferencia, de -10 a 100°C.

En general, el tiempo de reacción es de 30 minutos -24 hs, de preferencia 1-15 hs.

El compuesto (XVI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. También es posible utilizar una mezcla de reacción que contiene el compuesto (XVI) como material inicial para la siguiente reacción, si separación o purificación del compuesto (XVI).

(Paso 3)

Además, se somete el compuesto (XVI) a reacción de formilación en presencia de un agente halogenante (por ejemplo, oxicloruro de fósforo, oxibromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno y similares), y similares para obtener el compuesto (IXa).

Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con una reacción conocida *per* se de Vilsmeier-Haack, por ejemplo, el método informado en J. Chem. Soc., Perkin I, 2334(1979)

[D. Reid, R. Webster, S. McKenzie] o un método análogo correspondiente.

La reacción de formilación se lleva a cabo mediante agentes formicantes tales como dimetilformamida, N-metilacetanilida, N-etilacetanilida y similares.

En general, esta reacción se lleva a cabo en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción. Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, etc.), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico, éter ter-butilmetílico, éter bis(2-metoxietílico), tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de etilo, etc.) y similares. Se pueden usar dos o más tipos de estos solventes en una mezcla de proporciones adecuadas. Además, se puede usar como solvente el agente formilante antes mencionado. Como combinación del agente halogenante y el

agente formilante utilizados en esta reacción se prefiere una combinación oxicloruro de fósforo-dimetilformamida.

La cantidad del agente formilante y el agente halogenante utilizados es equivalente a 1 -10, de preferencia equivalente a 1-5 para cada uno, respecto del compuesto (XVI).

En general, la temperatura de reacción es de -20 a 200°C, de preferencia, de -10 a 150°C.

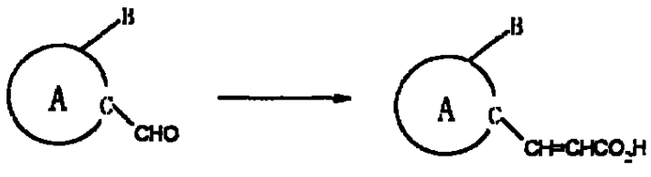
En general, el tiempo de reacción es de 30 minutos -24 hs, de preferencia, de 1-15 hs.

El compuesto (IXa) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

A partir de los compuestos (III) utilizados como compuesto inicial en el Método A antes mencionado también se

puede producir compuesto (III-1), donde X es -CH=CH-, de acuerdo con el Método H siguiente.

[Método H]



(IX) (III-1)

donde cada símbolo es como se definió antes.

En este método se hace reaccionar el compuesto (IX) con ácido malónico para obtener el compuesto (III-1). Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en New Courses in Experiment Chemistry; 14. Synthesis and Reaction of Organic Compounds [II] pp. 980-981; Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 731 (1963); J. Am. Chem. Soc., 80, 3645 (1958) y similares, o un método análogo correspondiente.

400

Por ejemplo, esta reacción se realiza en presencia de una base en un solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción.

Como la base se usan, por ejemplo, aminas aromáticas (por ejemplo, piridina, lutidina, quinolina), aminas secundarias (por ejemplo, piperidina, pirrolidina, morfolina, diciclohexilamina), aminas terciarias (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, DBU (1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno), DBN (1,5-diazabiciclo[4,3,0]-5-noneno), etc.), carbonates de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, etc.), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, etc.), alcóxidos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, propóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, ter-butóxido de sodio, etc.), hidruro de potasio, hidruro de sodio, amida sódica, potasio metálico, sodio metálico y similares. De las bases antes mencionadas se pueden usar las aminas líquidas como solvente.

401

Como solvente que no ejerce influencia adversa sobre la reacción se pueden usar, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ter-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, etc.), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico, éter ter-butilmetílico, éter bis(2-metoxietílico), tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, agua y similares. Se pueden usar dos o más de este tipo de solventes en una mezcla de proporciones adecuadas.

En general, la cantidad de ácido malónico utilizado es, equivalente a 1 -10, de preferencia equivalente a 1-5, respecto del compuesto (IX).

En general, la cantidad de la base utilizada es, equivalente a 1 -10, de preferencia, equivalente a 1-5, respecto del compuesto (IX).

En general, la cantidad de base utilizada es equivalente a 1-10, de preferencia, equivalente a 1-5, respecto del compuesto (IX).

En general, la temperatura de reacción es de -20 a 180°C, de preferencia, de 0 a 120°C.

En general, el tiempo de reacción es de 30 minutos -36 hs, de preferencia, 1-18 hs.

El compuesto (III-1) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo concentración, concentración a presión reducida, extracción por solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto inicial posee sustituyentes amino, carboxi, hidroxi o carbonilo, estos grupos pueden tener un grupo de protección introducido, tales como el generalmente utilizado en química de péptidos y similares. De ser necesario, después

de la reacción se puede obtener el compuesto objeto tras la extracción del grupo de protección.

Como grupos de protección amino se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo y similares), benzoílo, aralquil C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo y similares), aralquiloxi C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y similares), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo y similares), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo y similares) y similares. Estos grupos son opcionalmente sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y similares) o nitro y similares.

Como grupos de protección carboxi se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo y similares),

C_{7-13} aralquilo (por ejemplo, bencilo y similares), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo y similares), C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, 1-alilo y similares) y similares. Estos grupos son opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y similares) o nitro y similares.

Como grupos de protección hidroxi se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo y similares), fenilo, tritilo, aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo y similares), formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), benzoílo, aralquil C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo y similares), 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo y similares), C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, 1-alilo y similares) y similares. Estos grupos son opcionalmente sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y

similares), alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y similares) o nitro y similares.

Como grupo de protección carbonilo se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos acetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano y similares), acetales no cíclicos (por ejemplo, di-alquilacetal C_{1-6} y similares) y similares.

El método de extracción de estos grupos protectores se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, publicado por John Wiley and Sons, 1980, y similares. Por ejemplo, se emplean métodos que utilizan ácidos, bases, rayos ultravioletas, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo,. yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo, etc.), etc.; y métodos de reducción, y similares.

Cuando el compuesto inicial puede formar una sal en cada una de las reacciones antes mencionadas se puede usar el

compuesto bajo la forma de una sal. Como dicha sal, por ejemplo, se pueden usar los ejemplificados, como la sal del compuesto representado por la fórmula (I).

Cuando el compuesto de la presente invención incluye isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros e isómeros de rotación, estos también se incluyen en el compuesto de la presente invención, y se pueden obtener como un único compuesto por métodos sintéticos y métodos de separación conocidos per se. Por ejemplo, cuando existen isómeros ópticos del compuesto de la presente invención, los isómeros ópticos obtenidos por resolución del compuesto también se incluyen en el compuesto de la presente invención.

Los isómeros ópticos se pueden producir por un método conocido *per se*. En concreto, se puede obtener un isómero óptimamente activo a partir del intermediario sintético óptimamente activo o por resolución óptica de un racemato final, por un método convencional.

Para la resolución óptica se puede usar un método conocido *per se*, por ejemplo un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de

diastereómeros, y similares.

1) Método de recristalización fraccionada

El método comprende dejar que un racemato y un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido mandélico(+), ácido mandélico(-), ácido tartárico(+), ácido tartárico(-), 1-fenetilamina(+), 1-fenetilamina (-), cinchonina, (-)-cinchonidina, brucina, etc.) formen una sal, que luego se separa mediante el método de recristalización fraccionada, seguido, si se desea, de un paso de neutralización, para obtener el isómero óptico libre.

2) Método de columna quiral

Es un método de separación que aplica un racemato o la sal correspondiente a una columna de fraccionamiento de isómeros ópticos (columna quiral). Por ejemplo, en el caso de cromatografía líquida en columna, los isómeros ópticos se separan por la aplicación de una mezcla de isómeros ópticos a una columna quiral, por ejemplo ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corp.), CHIRAL SERIES (fabricada por Daicel Co.), etc., y desarrollar con agua, diversos buffers (por ejemplo, buffer

fosfato) y solventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.), por separado o como una mezcla adecuada. Por ejemplo, en el caso de cromatografía gaseosa, se usa para la separación una columna quiral como, por ejemplo, CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Science Co.), etc.

3) Método de diastereómeros

El método parte de una mezcla racémica en la que se induce una reacción química con un reactivo óptimamente activo, para obtener una mezcla de diastereómeros, la cual se somete a un medio de separación común (por ejemplo, recristalización fraccionada, cromatografía, etc.) para obtener a compuesto aislado, que luego se somete a un tratamiento químico (por ejemplo, reacción de hidrólisis reacción etc.) para separar el sitio del reactivo óptimamente activo del compuesto, para obtener un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención presenta un grupo hidroxi o amino primario o secundario en la molécula, el compuesto y un ácido orgánico óptimamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenil-acético], ácido-mentoxiacético(-), etc.) o similares se

someten a una reacción de condensación reacción para obtener el correspondiente éster o la amida diastereomérica, respectivamente. Por otro lado, cuando el compuesto de la presente invención presenta un grupo de ácido carboxílico, el compuesto y una amina o un reactivo alcohol óptimamente activa se someten a una reacción de condensación reacción para obtener una amida o un éster diastereomérico. Luego se somete el diatereómero separado a reacción de hidrólisis ácida o básica, por lo que se convierte en el isómero óptico del compuesto original.

Mejor modo de practicar la invención

La presente invención se explica en detalle a continuación, a través de la referencia a ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación, que no se deben interpretar como limitativos.

En los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, "%" significa porcentaje en peso, a menos que se indique otra cosa específicamente. Además, temperatura ambiente significa una temperatura de 1-30°C.

En los ejemplos de referencia y ejemplos se midió HPLC bajo las siguientes condiciones.

Herramienta de medición: sistema LC-10Avp, Shimadzu Seisakusho

columna: CAPSEL PAK C18UG12C S-3 μm, 2,0 X 50 mm

solvente:

Solución A; agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1%,

Solución B; acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1%

Ciclo de gradiente: 0,00 min (Solución A/Solución B = 90/10), 4,00 min (Solución A/Solución B = 5/95), 5,50 min (Solución A/Solución B = 5/95), 5,51 min (Solución A/Solución B = 90/10), 8,00 min (Solución A/Solución B = 90/10)

Cantidad de inyección: 2 μl, velocidad de flujo: 0,5 ml/min, método de detección: UV 220 nm

En los ejemplos de referencia y ejemplos se midió el espectro de masa bajo las siguientes condiciones (MS).

Herramienta de medición: Micromass Ltd., plataforma II, Waters Corporation ZQ, o Waters Corporation ZMD

Método de ionización: Atmosferic Pressure Chemical Ionización (APCI) o Electron Spray Ionization (ESI)

Aparato de HPLC preparativa: Gilson, Inc., sistema de purificación de elevado rendimiento

columna: YMC Combiprep ODS-A S-5 μm, 20 X 50 mm

solvente:

Solución A; agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1%,

Solución B; acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1%

Ciclo de gradiente: 0,00 min (Solución A/Solución B = 90/10), 1,20 min (Solución A/Solución B = 90/10), 4,75 min (Solución A/Solución B = 0/100), 7,30 min (Solución

412

A/Solución B = 0/100), 7,40 min (Solución A/Solución B = 90/10), 7,50 min (Solución A/Solución B = 90/10)

Velocidad de flujo: 25 ml/min, método de detección: UV 220nm

Ejemplo de referencia 1

Una mezcla de 4-fluorobenzoilacetato de etilo (20,0 g) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (24,5 g) se agitó durante 1 hora calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, y se agregaron metilhidrazina (9,3 g) y etanol (100 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un aceite de color amarillo (20,1 g). Este aceite de color amarillo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se agregó cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (3,26 g) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. Se adicionó con cuidado sulfato de sodio decahidratado (38 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El

43

filtrado se concentró para obtener 15,1 g de un aceite de color amarillo. A partir de este aceite de color amarillo, se disolvieron 14,0 g en tetrahidrofurano (200 ml) y se agregó dióxido de manganeso activado (50 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (4,25 g) en forma de cristales incoloros de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,81(3H, s), 7,2-7,3(2H, m), 7,35-7,45(2H, m), 8,03(1H, s), 9,60(1H, s).

A partir de la fracción eluida después del compuesto antes mencionado, se obtuvo 3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (3,60 g) en forma de cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,99 (3H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,98 (1H, s), 9,90 (1H, s).

Utilizando un β-cetoéster conocido (incluyendo los

productos disponibles comercialmente) como material de partida y de manera similar a la del Ejemplo de referencia 1, se produjeron los compuestos descritos en los Ejemplos de referencia 2-13 y 16.

Ejemplo de referencia 2

5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 41%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 82-83° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 3

5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 28%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 78-80° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 4

5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 25%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 91-92° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 5

5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 36%. Sustancia sólida incolora.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,82 (3H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,7-7,75 (2H, m), 8,05 (1H, s), 9,62 (1H, s).

Ejemplo de referencia 6

1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 31%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 66-67° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 7

5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 48%. Aceite de color amarillo pálido.

H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3,80 (3H, s), 7,25-7,4 (3H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 8,06 (1H, s), 9,61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 8

5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 20%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 115-116° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 9

1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 33%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 55-56° C (recristalizados en acetato de etilo-

hexano).

Ejemplo de referencia 10

1-metil-5-(1-naftil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 60%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 95-97° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 11

1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 34%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 100-101° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 12

5-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 37%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de

fusión: 121-122° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 13

1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 24%. Aceite de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,42 (3H, t, J = 7 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 8,06 (1H, s), 9,58 (1H, s).

Ejemplo de referencia 14

Una mezcla de 4-fluorobenzoilacetato de etilo (10,0 g) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (8,54 g) se agitó durante 1 hora calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, y se agregaron oxalato de bencilhidrazina (15,2 g) y etanol (100 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener una mezcla (11,83 g) de 1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,17 (3Hx0,7, t, J=7,2 Hz), 1,26 (3Hx0,3, t, J=7,2 Hz), 4,10-4,28 (2H, m), 5,17 (2Hx0,7, s), 5,32 (2Hx0,3, s), 6,94-7,82 (9H, m), 7,90 (1Hx0,3, s), 8,05 (1Hx0,7, s).

Esta mezcla (11,83 g) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml), se agregó cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (1,38 g) a 0°C y la mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. Se agregó con cuidado una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N a la mezcla de reacción hasta que la sustancia sólida dejó de precipitarse. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró para obtener 10,29 g de un aceite de color amarillo. Este aceite de color amarillo se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml), se agregó dióxido de manganeso activado (30 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener una mezcla (7,8 g, rendimiento del 59%) de 1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1-2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 5,24 (2Hx0,7, s), 5,35 (2Hx0,3, s), 6,98-7,80 (9H, m), 7,92 (1Hx0,3, s), 8,11 (1Hx0,7, s), 9,59 (1Hx0,7, s), 9,87 (1Hx0,3, s).

Ejemplo de referencia 15

Una mezcla de 4-fluoro-N-metilbenzohidrazida (5,0 g), acetoacetato de etilo (4,84 g) y etanol (140 ml) se agitó durante 14 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un aceite de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v). Este aceite se disolvió en etanol

(50 ml), se adicionó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante 4 horas calentando a reflujo. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener 5-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,41 g, rendimiento del 44%) en forma de cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,11 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,50 (3H, s), 3,63 (3H, s), 4,11 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,10-7,24 (2H, m), 7,26-7,38 (2H, m).

Se disolvió 5-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,25 g) en tetrahidrofurano (200 ml), se adicionó cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (0,47 g) a 0° C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó cuidadosamente una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N a la mezcla de reacción hasta que la sustancia sólida dejó de precipitarse, y tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para obtener 2,59 g de un aceite de color amarillo pálido. Este aceite de color amarillo pálido

se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml), y se agregó dióxido de manganeso activado (20 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,63 g, rendimiento del 61%) en forma de un polvo incoloro de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 130-131° C.

Ejemplo de referencia 16

5-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Rendimiento: 36%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 83-84° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 17-1

Una mezcla de 4-fluoroanilina (11,1 g), formato de etilo (25,0 g) y etanol (150 ml) se agitó a 65° C durante 2

horas. Se agregó isocianida de toluensulfonilmetilo (23,4 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua. Las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (19,8 g, 85%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 114-115° C.

Ejemplo de referencia 17-2

A una solución de 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (9,37 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,5 mol/l de solución de tolueno, 60 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora, se agregó sulfato de sodio decahidratado (13,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y la capa orgánica se concentró para obtener [1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metanol (4,10 g, 53%) como cristales. La recristalización en acetato de etilo-éter isopropílico proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 96-

98°C.

Ejemplo de referencia 17-3

Una mezcla de [1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metanol (2,50 g), dióxido de manganeso activado (10 g) y tetrahidrofurano (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la capa orgánica se concentró para obtener 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (2,20 g, 89%) como cristales. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 131-133° C.

Ejemplo de referencia 18

Una mezcla de 4'-fluoropropiofenona (7,50 g), hidrazida de p-toluensulfonilo (9,30 g), etanol (100 ml) y ácido acético (1 ml) se agitó durante 1 hora calentando a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración y se secaron para obtener N'-[1-(4-fluorofenil)propiliden]-4-metilbencensulfonohidrazida (12,0

g, rendimiento del 73%) en forma de cristales blancos.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,09 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 2,58 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,55-7,65 (2H, m), 7,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, s amplio).

Se disolvió N'-[1-(4-fluorofenil)propiliden]-4-metilbencensulfonohidrazida (12,0 g) en cloruro de tionilo (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron con una corriente de aire para obtener 4-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,3-tiadiazol (6,19 g, 65%) como una sustancia sólida de color amarillo.

NMR ($CDCl_3$)δ: 2,71 (3H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,7-7,8(2H, m).

Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,3-tiadiazol (6,19 g), N-bromosuccinimida (12,4 g), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (100 mg) y tetracloruro de carbono

(100 ml) se agitó durante 6 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Al residuo se agregaron acetato de sodio (30 g) y ácido acético (100 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas calentando a reflujo. Se agregó ácido clorhídrico 6 N (50 ml) y la mezcla se agitó posteriormente durante 1 hora calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carbaldehído (360 mg, rendimiento del 5,4%) en forma de cristales de color amarillo pálido de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 7,25-7,35 (2H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 10,11 (1H, s).

Ejemplo de referencia 19

Una mezcla de dietoxiacetato de etilo (17,6 g),

hidrazina monohidratada (5,50 g) y etanol (100 ml) se agitó durante 6 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en etanol (50 ml). Se adicionó isotiocianato de 4-fluorofenilo (15,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (200 ml) y la mezcla se agitó durante 90 minutos calentando a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhidrico 6 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener 5-(dietoximetil)-4-(4-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (29,3 g, rendimiento: 99%) como un aceite de color amarillo.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,13 (6H,t, J = 7Hz), 3,45-3,5 (2H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 5,29 (1H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 11,21 (1H, s amplio).

Una solución acuosa de ácido nitrico 3,5 N (que contiene 0,3% de nitrito de sodio) se agregó a 5-(dietoximetil)-4-(4-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (25,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un aceite de color amarillo (19,0 g). Este aceite de color amarillo se disolvió en una solución acuosa de ácido sulfúrico al 10 % (100 ml), se calentó hasta 70-75° C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de fosfato ácido disódico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener 4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (7,25 g, 43%) en forma de cristales de color amarillo.

NMR ($CDCl_3$)δ: 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4(2H, m), 8,38(1H, s), 10,14(1H, s).

Ejemplo de referencia 20

Una mezcla de 4-fluorobenzoilacetato de metilo (3,92 g), azida de p-toluensulfonilo (4,00 g), trietilamina (2,02 g) y acetonitrilo (30 ml) se agitó a 0° C durante 1 hora. La

mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un aceite de color amarillo. Se agregaron el reactivo de Lawesson (8,10 g) y tetrahidrofurano (50 ml) a este aceite de color amarillo y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxilato de metilo (1,95 g, rendimiento del 41%) en forma de cristales incoloros de una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:3, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,99 (3H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,55-7,6 (2H, m).

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 N, 10 ml) a una solución de 5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxilato de metilo (1,19 g) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener [5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il]metanol (0,80 g, rendimiento del 76%) como un aceite de color amarillo.

NMR ($CDCl_3$)δ: 5,05 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,55-7,6 (2H, m).

Se disolvió [5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il]metanol (0,75 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agregó dióxido de manganeso activado (3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Al residuo se agregaron dietilfosfonoacetato de etilo (0,50 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml). A esta mezcla se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 80 mg) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un aceite de color amarillo. Una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (10 ml) y ácido acético (5 ml) se agregaron a este aceite de color amarillo y la mezcla se

agitó durante 3 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua, y las sustancias sólidas precipitadas se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para obtener ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il]acrílico (190 mg, rendimiento: 21%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

NMR (DMSO-d_6)δ: 6,98(1H, d, J = 15,5Hz), 7,3-7,5 (3H, m), 7,6-7,8 (2H, m), 12,67 (1H, s amplio).

Ejemplo de referencia 21

Una mezcla de 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (350 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 120 mg), dietilfosfonoacetato de etilo (673 mg) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración. Tras secar con una corriente de aire, las sustancias sólidas se disolvieron en un solvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml). Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de

reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron con una corriente de aire para obtener ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (354 mg, 84%) como cristales. La recristalización en metanol-éter isopropílico proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 212-213° C.

De manera similar a la de los Ejemplos de referencia 21, se produjeron los compuestos descritos en los Ejemplos de referencia 22-31, 33-35, 37 y 40.

Ejemplo de referencia 22

Ácido (2E)-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 28%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 190-192° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 23

Ácido (2E)-3-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 68%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 185-187° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 24

Ácido (2E)-3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 59%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 237-239° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 25

Ácido (2E)-3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)acrílico

Rendimiento: 70%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 215-216° C (recristalizados en metanol-éter

diisopropílico).

Ejemplo de referencia 26

Ácido (2E)-3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}acrílico

Rendimiento: 73%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 195-196° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 27

Ácido (2E)-3-[5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 30%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 186-187° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 28

Ácido (2E)-3-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-

il]acrílico

Rendimiento: 38%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 191-192° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 29

Ácido (2E)-3-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 46%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 246-247° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 30

Ácido (2E)-3-[1-metil-5-(1-naftil)-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 53%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 216-217° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

436

Ejemplo de referencia 31

Ácido (2E)-3-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 43%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 221-222° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 32

Una mezcla de la mezcla (3,9 g) de 1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído producida en el Ejemplo de referencia 14, hidruro de sodio (60% en aceite, 667 mg), dietilfosfonoacetato de etilo (3,43 g) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener una mezcla (4,0 g, 82%) de (2E)-3-[1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo y (2E)-3-[1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrilato

de etilo.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,20-1,30 (3H, m), 4,08-4,24 (2H, m), 5,20 (2Hx0,7, s), 5,33 (2Hx0,3, s), 6,08 (1Hx0,3, d, J=16,2 Hz), 6,16 (1Hx0,7, d, J=15,9 Hz), 6,96-7,60 (10H, m), 7,62 (1Hx0,3, s), 7,88 (1Hx0,7, s).

Ejemplo de referencia 33

Ácido (2E)-3-[1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 62%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 160-161° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 34

Ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 63%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 208-209° C (recristalizados en metanol-éter

A30

diisopropílico).

Ejemplo de referencia 35

Ácido (2E)-3-(5-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrílico

Rendimiento: 85%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 160° C (descomposición) (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 36

Una combinación de la mezcla (4,0 g) de (2E)-3-[1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo y (2E)-3-[1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo producida en el Ejemplo de referencia 32, una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (11 ml) y metanol (20 ml) se agitó a 60° C durante 14 horas. Se vertió ácido clorhídrico 1 N (22 ml) en la mezcla de reacción. Las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y éter isopropílico y se secaron con una corriente de aire para obtener una mezcla (3,5 g, 95%) de ácido (2E)-3-[1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-

il]acrílico y ácido (2E)-3-[1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrílico en forma de un polvo.

NMR ($CDCl_3$)δ: 5,25 (2Hx0,7, s), 5,38 (2Hx0,3, s), 6,23 (1Hx0,3, d, J=15,6 Hz), 6,25 (1Hx0,7, d, J=15,9 Hz), 6,90-7,60 (10H, m), 8,16 (1Hx0,7, s), 8,51 (1Hx0,3, s).

Ejemplo de referencia 37

Ácido (2E)-3-[5-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico

Rendimiento: 63%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 203-204° C (recristalizados en metanol-éter diisopropílico).

Ejemplo de referencia 38

Se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (solución de tolueno al 20%, 1,0 g) a una mezcla de fosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxicarbonilmetilo) (318 mg), 18-corona-6 (1,32 g) y tetrahidrofurano (20 ml) a -78° C. Luego se agregó 5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (216 mg) y la mezcla se agitó a -78° C durante 4 horas. Se

adicionó cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Al residuo se agregaron metanol (5 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml) y la mezcla se agitó a 60° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se agregó ácido clorhídrico 1 N al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó ácido (2Z)-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico en forma de cristales (77 mg, rendimiento del 30%). Punto de fusión: 205-206° C.

Ejemplo de referencia 39

Una mezcla de (2Z)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilato de metilo (300 mg), metanol (5 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml) se agitó a 60° C durante 30 min. Se agregó ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó ácido (2Z)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico en forma de cristales (220 mg, rendimiento del 78%). Punto de fusión: 205-206° C.

Ejemplo de referencia 40

Ácido (2E)-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]acrílico

Rendimiento: 85%. Cristales incoloros. Punto de fusión: descompuesto a 250° C.

NMR (DMSO-d_6)δ: 6,17 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,16 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,35-7,6 (4H, m), 7,76 (1H, amplio, s), 8,02 (1H, amplio, s), 12,35 (1H, amplio, s).

Ejemplo de referencia 41

Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (3,83 g), dietilfosfoncacetato de etilo (5,60 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 0,88 g) y

442

tetrahidrofurano (130 ml) se agitó a 0° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (100 ml) y se agitó durante 2 horas calentando a reflujo. Se agregó fosfato ácido disódico para neutralizar la mezcla de reacción. Las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener ácido (2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]acrílico (3,60 g, rendimiento del 76%) en forma de cristales de color amarillo pálido. Punto de fusión: 226-229° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 42

Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg) a una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (168 mg), dietilfosfonoacetato de etilo (400 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) a 0° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de

443

reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 6 N (18 ml) y ácido acético (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua. Se agregó hidróxido de sodio 1 N a los fines de la neutralización. Las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para obtener ácido (2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]acrílico (159 mg, 78%) en forma de cristales incoloros.

NMR(DMSO-d_6)δ: 3,99 (3H, s), 6,17 (1H, d, J = 16Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 16Hz), 7,61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 43

De acuerdo con el método ejemplificado en el Ejemplo de referencia 42, se sintetizó el ácido (2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]acrílico a partir del 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído.

Rendimiento: 56%. Cristales incoloros.

NMR(DMSO-d_6)δ: 3,91 (3H, s), 6,38 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,95 (1H, s).

Ejemplo de referencia 44

Una mezcla de ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (0,80 g), paladio sobre carbón al 5% (0,30 g), tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Se filtró el paladio sobre carbón y el filtrado se concentró para obtener ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propiónico (0,78 g, rendimiento del 97%) como una sustancia sólida incolora.

NMR ($CDCl_3$)δ: 2,50 (2H, t, J = 7Hz), 2,69 (2H, t, J = 7Hz), 3,71 (3H, s), 7,1-7,25 (2H, m), 7,25-7,3 (2H, m), 7,42 (1H, s).

Ejemplo de referencia 45

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)etantioamida (1,50 g), 1-bromo-2-butanona (1,27 g) y etanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó acetato de etilo al residuo. La mezcla se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y se obtuvo 4-etil-2-(4-nitrobencil)-1,3-tiazol como un aceite de color marrón (1,59 g, rendimiento del 84%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (7:1-4:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,30 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,80 (2H, qd, J=7,6, 1,0 Hz), 4,41 (2H, s), 6,80 (1H, t, J=1,0 Hz), 7,44-7,51 (2H, m), 8,15-8,22 (2H, m).

Ejemplo de referencia 46

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)etantioamida (1,50 g), bromopiruvato de etilo (1,64 g) y etanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se agregó acetato de etilo al residuo. La mezcla se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y se obtuvo 2-(4-nitrobencil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo en forma de cristales de color amarillo pálido (1,79 g, rendimiento del 81%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 122-123° C.

Ejemplo de referencia 47

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)etantioamida (0,50 g), 1-bromo-2-propanona (0,43 g) y etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se agregó y carbonato ácido de sodio acuoso saturado al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y se obtuvo 4-metil-2-(4-nitrobencil)-1,3-tiazol en forma de cristales de color amarillo pálido (0,37 g, rendimiento del 63%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó

cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 81-82° C.

Ejemplo de referencia 48

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)etantioamida (0,80 g), cloroacetaldehído (solución acuosa al 40 %, 2,88 g) y etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. Se agregó carbonato ácido de sodio saturado acuoso a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y se obtuvo 2-(4-nitrobencil)-1,3-tiazol como un aceite de color anaranjado (0,35 g, rendimiento del 39%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (9:1-2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 4,45 (2H, s), 7,26 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,45-7,52 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=3,8 Hz), 8,16-8,23 (2H, m).

Ejemplo de referencia 49

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)acetohidrazida (2,50 g), ortoformato de trietilo (5,69 g), ácido metansulfónico (0,25

g) y tetrahidrofurano (50 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y se obtuvo 2-(4-nitrobencil)-1,3,4-oxadiazol en forma de cristales de color amarillo pálido (1,92 g, rendimiento del 73%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 104-105° C.

Ejemplo de referencia 50

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)acetohidrazida (7,0 g), ortobutirato de trimetilo (16,01 g), ácido metansulfónico (0,69 g) y tetrahidrofurano (200 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y se obtuvo 2-(4-

nitrobencil)-5-propil-1,3,4-oxadiazol en forma de un aceite incoloro (7,73 g, rendimiento del 87%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:2-1:2, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,00 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,69-1,89 (2H, m), 2,79 (2H, t, J=7,2 Hz), 4,28 (2H, s), 7,47-7,53 (2H, m), 8,18-8,25 (2H, m).

Ejemplo de referencia 51

Una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (15,1 g), 1,3-tiazolidin-2,4-diona (11,70 g), piperidina (1,70 g) y etanol (300 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se lavó con etanol para obtener 5-(4-nitrobenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona en forma de cristales de color amarillo (14,8 g, rendimiento del 59%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 272-273°C.

Ejemplo de referencia 52

A una mezcla de 5-(4-nitrobenciliden)-1,3-tiazolidin-

2,4-diona (4,0 g) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 0,7 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó yodometano (6,81 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener 3-metil-5-(4-nitrobenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona en forma de cristales de color amarillo (4,02 g, rendimiento del 95%). La recristalización en tetrahidrofuran-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo. Punto de fusión: 233-234° C.

Ejemplo de referencia 53

A una mezcla de 5-(4-nitrobenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (3,50 g) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 0,62 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó yodoetano (6,55 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se recogieron por

filtración para obtener 3-etil-5-(4-nitrobenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona en forma de cristales de color amarillo (3,81 g, rendimiento del 98%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo. Punto de fusión: 217-218° C.

Ejemplo de referencia 54

Una mezcla de 3-metil-5-(4-nitrobenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (1,0 g), paladio sobre carbón al 5 % (1,0 g) y tetrahidrofurano (150 ml) se sometió a reducción catalítica bajo presión de hidrógeno de 5,0 $kgf.cm^{-2}$. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener 5-(4-aminobencil)-3-metil-1,3-tiazolidin-2,4-diona en forma de cristales incoloros (0,71 g, rendimiento del 79%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 91-92° C.

Ejemplo de referencia 55

Una mezcla de 3-etil-5-(4-nitrobenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (3,60 g), paladio sobre carbón al 5 %

(5,0 g) y tetrahidrofurano (300 ml) se sometió a reducción catalítica bajo presión de hidrógeno de 5,0 kgf.cm^{-2}. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y se obtuvo 5-(4-aminobencil)-3-etil-1,3-tiazolidin-2,4-diona en forma de cristales de color amarillo (3,05 g, rendimiento del 94%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo. Punto de fusión: 103-104° C.

Ejemplo de referencia 56

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)acetohidrazida (0,50 g), clorocarbonato de etilo (0,34 g) y N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener cristales incoloros. Una mezcla de los cristales obtenidos, pentaóxido de difósforo (1,50 g), hexametildisiloxano (2,96 g) y 1,2-diclorobenceno (10 ml) se

agitó a 160° C durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener 5-(4-nitrobencil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en forma de cristales de color amarillo pálido (0,29 g, rendimiento del 50%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 170-171° C.

Ejemplo de referencia 57

A una mezcla de ácido 3-(4-nitrofenil)propiónico (3,00 g), 4-metilmorfolina (2,02 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agregó gota a gota clorocarbonato de isobutilo (2,95 g) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora, y se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se agregó a una mezcla de hidrato de hidrazina (3,85 g) y tetrahidrofurano (100 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora y se agregó cloruro de amonio saturado acuoso a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Una mezcla del residuo obtenido, ortopropionato de trietilo (8,14 g), ácido metansulfónico (0,30 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-etil-5-[2-(4-nitrofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol en forma de cristales incoloros (2,28 g, rendimiento del 60%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:2, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 65-66° C.

Ejemplo de referencia 58

A una mezcla de ácido 3-(4-nitrofenil)propiónico (3,00 g), 4-metilmorfolina (2,02 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agregó gota a gota clorocarbonato de isobutilo (2,95 g) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora y se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se agregó a una mezcla de hidrato de hidrazina (3,85 g) y tetrahidrofurano

(100 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora y cloruro de amonio saturado acuoso se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Una mezcla del residuo obtenido, ortoformato de trietilo (6,84 g), ácido metansulfónico (0,30 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[2-(4-nitrofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol en forma de cristales incoloros (2,70 g, rendimiento del 80%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:2, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 93-94° C.

Ejemplo de referencia 59

Una mezcla de clorhidrato de 4-clorometil-1,3-oxazol (5,16 g), carbonato de potasio (4,19 g), agua (60 ml) y

acetato de etilo (60 ml) se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Una mezcla del residuo obtenido, trifenilfosfina (7,93 g) y acetonitrilo (200 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los cristales precipitados se lavaron con éter dietílico para obtener cloruro de [(1,3-oxazol-4-il)metil]trifenilfosfonio en forma de cristales incoloros (8,11 g, rendimiento del 68%). Punto de fusión: 268-270° C.

Ejemplo de referencia 60

Una mezcla de 4-clorometil-2-etil-1,3-oxazol (4,87 g), trifenilfosfina (7,89 g) y acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, y los cristales obtenidos se lavaron con éter dietílico para obtener cloruro de [(2-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]trifenilfosfonio en forma de cristales incoloros (10,02 g, rendimiento del 79%). La recristalización en acetonitrilo-éter dietílico proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 222-223° C.

Ejemplo de referencia 61

Una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (0,42 g), carbonato de potasio (0,58 g), cloruro de [(1,3-oxazol-4-il)metil]trifenilfosfonio (1,65 g) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener cristales de color amarillo de una fracción eluida con hexano-tetrahidrofurano (1:1, v/v). Los cristales obtenidos, paladio sobre carbón al 5 % (1,00 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se sometieron a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]anilina en forma de cristales incoloros (0,27 g, rendimiento del 47%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 69-70° C.

Ejemplo de referencia 62

Una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (1,0 g), carbonato de potasio (1,37 g), cloruro de [(2-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]trifenilfosfonio (4,20 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1-2:1, v/v). El aceite obtenido, paladio sobre carbón al 5 % (2,00 g) y tetrahidrofurano (200 ml) se sometieron a reducción catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-[2-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)etil]anilina como un aceite de color marrón (1,11 g, rendimiento del 73%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,84-3,08 (6H, m), 3,56 (2H, brs), 6,59-6,66 (3H, m), 6,95-7,00 (2H, m).

Ejemplo de referencia 63

Una mezcla de 5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,0 g), ácido malónico (0,67 g), piperidina (0,54 g) y éter bis(2-metoxietílico) (10 ml) se agitó a 110° C durante 6 horas. Se agregaron agua y ácido clorhídrico 1 N para acidificar la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrílico en forma de cristales incoloros (0,12 g, rendimiento del 10%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:9, v/v). La recristalización en acetona-éter diisopropílico proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 276-277° C.

Ejemplo de referencia 64

A una mezcla de ácido 3-(4-nitrofenil)propiónico (13,45

460

g), N,N-dimetilformamida (0,1 ml) y tetrahidrofurano (300 ml) se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (10,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se agregó gota a gota a una mezcla de amoniaco acuoso al 25 % (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener 3-(4-nitrofenil)propanamida en forma de cristales incoloros (11,80 g, rendimiento del 88%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 177-178° C.

Ejemplo de referencia 65

Una mezcla de 3-(4-nitrofenil)propanamida (0,50 g), 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro (0,81 g) y piridina (5 ml) se agitó a 50° C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó ácido clorhídrico 1 N al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con

461

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-(4-nitrofenil)propanotioamida en forma de cristales incoloros (0,40 g, rendimiento del 73%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 157-158° C.

Ejemplo de referencia 66

Una mezcla de 3-(4-nitrofenil)propanotioamida (1,0 g), cloroacetaldehído (solución acuosa al 40 %, 2,83 g) y terbutanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[2-(4-nitrofenil)etil]-1,3-tiazol en forma de cristales de color amarillo pálido (0,31 g, rendimiento del 28%) de una fracción eluida con hexano-acetato

de etilo (3:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 92-93° C.

Ejemplo de referencia 67

Una mezcla de 3-(4-nitrofenil)propanotioamida (1,25 g), 1-bromo-2-butanona (0,98 g) y ter-butanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-etil-2-[2-(4-nitrofenil)etil]-1,3-tiazol en forma de un aceite de color amarillo (1,48 g, rendimiento del 95%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1-2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,78 (2H, qd, J=7,6, 1,0 Hz), 3,17-3,37 (4H, m), 6,73 (1H, t, J=1,0 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 8,10-8,18 (2H, m).

Ejemplo de referencia 68

Una mezcla de 4-nitrofenol (3,33 g), clorhidrato de 4-clorometil-1,3-tiazol (4,0 g), carbonato de potasio (8,13 g) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener 4-[(4-nitrofenoxi)metil]-1,3-tiazol en forma de cristales incoloros (3,38 g, rendimiento del 61%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 175-176° C.

Ejemplo de referencia 69

Una mezcla de 4-nitrofenol (5,48 g), 4-clorometil-2-etil-1,3-tiazol (7,40 g), carbonato de potasio (5,45 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-etil-4-[(4-nitrofenoxi)metil]-1,3-tiazol en forma de cristales incoloros (3,60 g, rendimiento del 35%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 79-80° C.

Ejemplo de referencia 70

A una mezcla de ácido 2-(4-nitrofenoxi)acético (5,0 g), 4-metilmorfolina (3,34 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agregó gota a gota clorocarbonato de isobutilo (4,86 g) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se agregó gota a gota a una mezcla de hidrazina monohidratada (6,36 g) y tetrahidrofurano (50 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 2 horas. Se agregó a la mezcla de reacción una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener 2-(4-nitrofenoxi)acetohidrazida en forma de cristales incoloros (1,30 g, rendimiento del 24%). La recristalización en tetrahidrofuran-hexano proporcionó

cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 191-192° C.

Ejemplo de referencia 71

Una mezcla de 2-(4-nitrofenoxi)acetohidrazida (1,10 g), ácido metansulfónico (0,10 g), ortoformato de trietilo (2,31 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[(4-nitrofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol en forma de cristales incoloros (0,79 g, rendimiento del 69%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 125-126° C.

Ejemplo de referencia 72

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)acetamida (15,0 g), 1-bromo-2-propanona (19,03 g), y N,N-dimetilformamida (2 ml) se

agitó a 120° C durante 3 horas. Se agregaron agua, carbonato de potasio y acetato de etilo para basificar la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se filtraron los materiales insolubles, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-metil-2-(4-nitrobencil)-1,3-oxazol en forma de cristales de color anaranjado (1,50 g, rendimiento del 8,2%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 67-68° C.

Ejemplo de referencia 73

A una mezcla de 2-(4-nitrofenoxi)acetohidrazida (1,57 g) y N,N-dimetilacetamida (50 ml) se agregó gota a gota cloruro de acetilo (0,70 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Una mezcla del residuo obtenido, pentaóxido de difósforo (1,76 g),

hexametildisiloxano (4,03 g) y 1,2-diclorobenceno (10 ml) se agitó a 140° C durante 3 horas. Se agregó carbonato ácido de sodio saturado acuoso a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-metil-5-[(4-nitrofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol en forma de cristales incoloros (0,41 g, rendimiento del 56%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:2-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 105-106° C.

Ejemplo de referencia 74

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)acetamida (14,6 g), 1-bromo-2-butanona (20,46 g) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 140° C durante 2 horas. Se agregaron agua, carbonato de potasio y acetato de etilo para basificar la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-etil-

2-(4-nitrobencil)-1,3-oxazol en forma de cristales de color marrón (2,65 g, rendimiento del 14%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color marrón. Punto de fusión: 58-59° C.

Ejemplo de referencia 75

A una mezcla de (4-{[(benciloxi)carbonil]amino}fenil)acetato de etilo (0,30 g) y tetrahidrofurano (10 ml) se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio 1 M (solución de tetrahidrofurano 1 M, 10 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenilcarbamato de bencilo en forma de cristales incoloros (0,17 g, rendimiento del 59%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1-2:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 117-118° C.

469

Ejemplo de referencia 76

A una mezcla de (4-[[(benciloxi)carbonil]amino}fenil)acetato de etilo (15,3 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agregó gota a gota bromuro de etilmagnesio 1 M (solución de tetrahidrofurano 1 M, 500 g) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-(2-etil-2-hidroxibutil)fenilcarbamato de bencilo en forma de cristales incoloros de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros (6,86 g, rendimiento del 43%). Punto de fusión: 99-100° C.

Ejemplo de referencia 77

Una mezcla de 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenilcarbamato

de bencilo (8,60 g), paladio sobre carbón al 10 % (9,0 g) y tetrahidrofurano (300 ml) se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1-(4-aminofenil)-2-metilpropan-2-ol en forma de cristales incoloros (3,54 g, rendimiento del 75%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 107-108° C.

Ejemplo de referencia 78

Una mezcla de 4-(2-etil-2-hidroxibutil)fenilcarbamato de bencilo (6,30 g), paladio sobre carbón al 10 % (5,0 g) y tetrahidrofurano (150 ml) se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener 3-(4-aminobencil)-3-pentanol en forma de cristales incoloros (3,51 g, rendimiento del 95%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 85-86° C.

Ejemplo de referencia 79

A una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (21,5 g) y dimetilsulfóxido (50 ml) se agregó gota a gota una solución metanólica de metóxido de sodio al 28 % (59,6 g) a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó una solución (50 ml) de (4-nitrofenil)acetonitrilo (10,0 g) en dimetilsulfóxido gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener N'-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etanimidamida en forma de cristales de color marrón (7,10 g, rendimiento del 59%). La recristalización en acetato de etilo-éster diisopropílico proporcionó cristales prismáticos de color marrón. Punto de fusión: 170-171° C.

Ejemplo de referencia 80

A una mezcla de N'-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etanimidamida (2,38 g) y N,N-dimetilacetamida (30 ml) se agregó cloruro de acetilo (0,96 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió agua en la

mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Una mezcla del residuo obtenido y xileno (100 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se agregó acetato de etilo al residuo obtenido. La mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-metil-3-(4-nitrobencil)-1,2,4-oxadiazol en forma de cristales de color anaranjado (1,00 g, rendimiento del 37%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1-3:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color anaranjado. Punto de fusión: 66-67° C.

Ejemplo de referencia 81

Una mezcla de 5-metil-3-(4-nitrobencil)-1,2,4-oxadiazol (3,89 g), catalizador de Lindlar (2,0 g) y tetrahidrofurano (200 ml) se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió

a cromatografía en columna de gel de silice para obtener 4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]anilina como un aceite de color marrón (0,33 g, rendimiento del 10%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1-2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 2,52 (3H, s), 3,62 (2H, brs), 3,92 (2H, s), 6,62-6,66 (2H, m), 7,08-7,12 (2H, m).

Ejemplo de referencia 82

Una mezcla de 1-bromo-3-(4-nitrofenil)-2-propanona (0,50 g), propanotioamida (0,17 g) y etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se vertió carbonato ácido de sodio saturado acuoso en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-etil-4-(4-nitrobencil)-1,3-tiazol en forma de un aceite incoloro (0,45 g, rendimiento del 96%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (9:1-4:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,38 (3H, t, J=7,5 Hz), 3,02 (2H, q, J=7,5

Hz), 4,19 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,40-7,44 (2H, m), 8,15-8,18 (2H, m).

Ejemplo de referencia 83

A una mezcla de N'-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etanimidamida (6,17 g) y N,N-dimetilacetamida (50 ml) se agregó cloruro de propionilo (3,22 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Una mezcla del residuo obtenido y xileno (200 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas con deshidratación azeotrópica. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-etil-3-(4-nitrobencil)-1,2,4-oxadiazol en forma de cristales de color marrón (4,40 g, rendimiento del 60%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1-2:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 69-70° C.

Ejemplo de referencia 84

Una mezcla de 5-etil-3-(4-nitrobencil)-1,2,4-oxadiazol (4,30 g), hierro (reducido, 5,14 g), cloruro de calcio (0,20 g) y etanol al 80 % (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se filtraron los materiales insolubles, y el filtrado se concentró. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-[(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]anilina como un aceite de color anaranjado (2,73 g, rendimiento del 73%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,86 (2H, q, J=7,6 Hz), 3,62 (2H, brs), 3,93 (2H, s), 6,61-6,66 (2H, m), 7,08-7,12 (2H, m).

Ejemplo de referencia 85

Una mezcla de 1-bromo-3-(4-nitrofenil)-2-propanona (0,80 g), tioacetamida (0,23 g) y etanol (20 ml) se calentó a

reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-metil-4-(4-nitrobencil)-1,3-tiazol en forma de cristales de color amarillo pálido (0,58 g, rendimiento del 79%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1-2:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 118-119° C.

Ejemplo de referencia 86

A una mezcla de 5-(4-nitrobencil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (1,0 g), yodometano (0,97 g) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 0,20 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo

se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-metil-5-(4-nitrobencil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en forma de cristales incoloros (0,75 g, rendimiento del 71%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1-2:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 115-116° C.

Ejemplo de referencia 87

A una mezcla de 5-(4-nitrobencil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (1,50 g), yodoetano (1,59 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 0,30 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-etil-5-(4-nitrobencil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en forma de cristales incoloros (0,99 g, rendimiento del 59%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1-2:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano

478

proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 108-109° C.

Ejemplo de referencia 88

A una mezcla de 5-(4-nitrobencil)-1H-tetrazol (5,0 g) y N,N-dimetilformamida (200 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 1,17 g) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora y se agregó yodoetano (5,69 g) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 2 horas y agua se vertió en la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-etil-5-(4-nitrobencil)-2H-tetrazol como un aceite de color marrón (2,70 g, rendimiento del 48%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1-1:2, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,63 (3H, t, J=7,5 Hz), 4,35 (2H, s), 4,63 (2H, q, J=7,5 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 8,16-8,20 (2H, m).

Además, se obtuvo 1-etil-5-(4-nitrobencil)-1H-tetrazol

en forma de cristales de color marrón (0,65 g, rendimiento del 11%) de una fracción eluida secuencialmente a continuación. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color marrón. Punto de fusión: 104-105° C.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,44 (3H, t, J=7,4 Hz), 4,25 (2H, q, J=7,4 Hz), 4,40 (2H, s), 7,40-7,44 (2H, m), 8,20-8,24 (2H, m).

Ejemplo de referencia 89

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)etantioamida (1,11 g), 2-cloro-3-butanona (0,75 g) y ter-butanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró, se agregaron y agua y carbonato ácido de sodio acuoso saturado al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4,5-dimetil-2-(4-nitrobencil)-1,3-tiazol en forma de cristales de color amarillo pálido (0,67 g, rendimiento del 47%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó

cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 93-94° C.

Ejemplo de referencia 90

Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)etantioamida (7,0 g), 2-cloro-ciclohexanona (7,28 g) y ter-butanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-(4-nitrobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol en forma de cristales de color marrón pálido (6,33 g, rendimiento del 66%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (3:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 118-119° C.

Ejemplo de referencia 91

Se sometieron 2-(4-nitrobencil)-5-propil-1,3,4-oxadiazol

(7,70 g), paladio sobre carbón al 5 % (7,0 g) y tetrahidrofurano (200 ml) a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-[(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]anilina en forma de cristales de color amarillo pálido (3,74 g, rendimiento del 55%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:1-1:2, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 60-61° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 91, se produjeron los compuestos descritos en los Ejemplos 92-112.

Ejemplo de referencia 92

Se obtuvo 5-(4-aminobencil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en forma de cristales incoloros (rendimiento del 75%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 267-268° C.

Ejemplo de referencia 93

Se obtuvo 4-[2-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]anilina en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 97%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6Hz), 2,92-3,11 (4H, m), 3,61 (2H, brs), 6,58-6,66 (2H, m), 6,95-7,02 (2H, m).

Ejemplo de referencia 94

Se obtuvo 4-[2-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)etil]anilina en forma de cristales incoloros (rendimiento del 77%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 73-74° C.

Ejemplo de referencia 95

Se obtuvo 4-[2-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)etil]anilina como un aceite de color marrón (rendimiento del 96%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,73-2,85 (2H, m), 2,93-3,07 (2H, m), 3,18-3,27 (2H, m), 3,58 (2H, brs), 6,59-6,71 (3H, m), 6,90-7,11 (2H, m).

Ejemplo de referencia 96

Se obtuvo 4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)anilina en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento del 78%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 114-115° C.

Ejemplo de referencia 97

Se obtuvo 4-[(2-etil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]anilina como un aceite de color marrón (rendimiento del 83%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,40 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,04 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,44 (2H, brs), 5,08 (2H, d, J=0,9 Hz), 6,60-6,65 (2H, m), 6,79-6,84 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=0,9 Hz).

Ejemplo de referencia 98

Se obtuvo 4-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetoxi)anilina en forma de cristales incoloros (rendimiento del 83%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó

cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 56-57° C.

Ejemplo de referencia 99

Se obtuvo 4-[(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]anilina en forma de cristales incoloros (rendimiento del 80%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 84-85° C.

Ejemplo de referencia 100

Se obtuvo 4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]anilina en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 87%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 2,55 (3H, s), 3,49 (2H, brs), 5,13 (2H, s), 6,60-6,65 (2H, m), 6,80-6,86 (2H, m).

Ejemplo de referencia 101

Se obtuvo 4-[(4-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]anilina en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 94%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz), 2,52 (2H, q, J=7,5 Hz), 3,63 (2H, brs), 3,96 (2H, s), 6,61-6,66 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,23 (1H, s).

Ejemplo de referencia 102

Se obtuvo 4-[(2-etil-1,3-tiazol-4-il)metil]anilina en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 92%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, q, J=7,5 Hz), 3,59 (2H, brs), 3,98 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,62-6,67 (2H, m), 7,04-7,08 (2H, m).

Ejemplo de referencia 103

Se obtuvo [4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]anilina en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 95%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 2,68 (3H, s), 3,59 (2H, brs), 3,97 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,63-6,67 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 104

Se obtuvo 5-(4-aminobencil)-3-etil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en forma de cristales incoloros (rendimiento del 71%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 88-89° C.

Ejemplo de referencia 105

Se obtuvo 4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]anilina en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento del 81%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 104-105° C.

Ejemplo de referencia 106

Se obtuvo 4-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil]anilina en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 94%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,61 (2H, brs), 4,11 (2H, s), 4,28 (3H, s), 6,62-6,65 (2H, m), 7,08-7,13 (2H, m).

Ejemplo de referencia 107

Se obtuvo 4-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]anilina en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento del 78%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 94-95° C.

Ejemplo de referencia 108

Se obtuvo 4-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]anilina en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 98%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,60 (3H, t, J=7,4 Hz), 3,61 (2H, brs), 4,12 (2H, s), 4,59 (2H, q, J=7,4 Hz), 6,60-6,65 (2H, m), 7,09-7,13 (2H, m).

Ejemplo de referencia 109

Se obtuvo 6-amino-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona en forma de cristales incoloros (rendimiento del 96%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 205-207° C (descomposición).

4980

Ejemplo de referencia 110

Se obtuvo 4-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)anilina en forma de cristales incoloros (rendimiento del 78%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 105-106° C.

Ejemplo de referencia 111

Se obtuvo 4-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)metil]anilina en forma de cristales incoloros (rendimiento del 82%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 91-92° C.

Ejemplo de referencia 112

Se obtuvo 4-(4,5,6,7-Tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-ilmetil)anilina cristales de color amarillo pálido (rendimiento del 95%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,80-1,85 (4H, m), 2,64-2,76 (4H, m), 3,62 (2H, brs), 4,12 (2H, s), 6,62-6,66 (2H, m), 7,08-7,20 (2H, m).

Ejemplo de referencia 113

Una mezcla de 4'-fluoroacetofenona (4,00 g), dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (4,48 g) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 11[illegible]° C durante 1 hora. La mezcla se agitó posteriormente durante 6 horas con eliminación del metanol a presión atmosférica. Tras enfriar a 25° C, se agregó acetato de etilo (48 ml) para disolver. Se agregó una solución preparada por separado, disolviendo el ácido p-toluensulfónico monohidratado (6,06 g) en agua (7 ml) y se adicionó gota a gota etilhidracina (1,91 g) a 25 - 30° C durante aproximadamente 5 minutos a la solución de acetato de etilo mencionada con anterioridad. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas y se dividió por la adición de carbonato ácido de sodio acuoso al 5 %. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron en forma sucesiva con agua y salmuera al 10 %. El solvente se evaporó para proporcionar cuantitativamente 1-etil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol como un aceite.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,38-1,43 (3H, m), 4,09-4,17 (2H, m), 6,24 (1H, s), 7,14-7,17 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,53 (1H,s).

A una solución del aceite obtenido en N,N-dimetilformamida (16 ml) se agregó gota a gota oxicloruro de fósforo (7,55 g) a 70 - 80° C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se agitó a 80 - 85° C durante 1 hora y a 90 - 95° C durante 3 horas. Se agregó agua (16 ml) gota a gota a 40° C o a menor temperatura y se adicionó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 N a 30° C o a menor temperatura para ajustar a pH 7-8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-hexano (1:5, v/v) para obtener 1-etil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (3,66 g, rendimiento del 58%) como un aceite.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,39-1,45 (3H, m), 4,05-4,16 (2H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 8,05 (1H, s), 9,58 (1H, s).

Ejemplo de referencia 114

Una mezcla de 4'-fluoroacetofenona (3,95 g),

491

dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (4,43 g) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 110° C durante 1 hora. La mezcla se agitó posteriormente durante 6 horas con eliminación de metanol a presión atmosférica. Tras enfriar hasta 25° C, se agregó acetato de etilo (48 ml) para disolver. Una solución preparada por separado disolviendo la bencilhidrazina monoclorhidratada (4,99 g) en agua (5 ml) se agregó a 25 - 30° C durante aproximadamente 5 minutos a la solución de acetato de etilo mencionada con anterioridad. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se dividió agregando carbonato ácido de sodio acuoso al 5 %. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron en forma sucesiva con agua y salmuera al 10 %. El solvente se evaporó para proporcionar cuantitativamente 1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol como un aceite.

NMR ($CDCl_3$)δ: 5,32 (2H, s), 6,32 (1H, d, J=1,84 Hz), 7,02-7,10 (4H, m), 7,24-7,31 (5H, m), 7,60 (1H, d, J=1,82 Hz).

A una solución del aceite obtenido en N,N-dimetilformamida (16 ml) se agregó gota a gota oxicloruro de

fósforo (7,45 g) a 70 - 80° C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se agitó a 80 - 85° C durante 1 hora y a 90 - 95° C durante 4 horas. Se agregó agua (16 ml) gota a gota a 40° C o a menor temperatura y se agregó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 N a 30° C o a menor temperatura para ajustar a pH 7-8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-hexano (1:5, v/v) para obtener 1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (5,18 g, rendimiento del 65%) como un aceite.

NMR ($CDCl_3$) δ: 5,24 (2H, s), 7,02-7,05 (2H, m), 7,15-7,21 (2H, m), 7,27-7,33 (5H, m), 8,10 (1H, s), 9,60 (1H, s).

Ejemplo de referencia 115

Una mezcla de p-metilacetofenona (5,00 g), dimetilacetal N,N-dimetilformamida (6,66 g) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 110° C durante 1 hora. La mezcla se agitó posteriormente durante 10 horas con eliminación de metanol a presión atmosférica. Tras enfriar

hasta 25° C, se agregó acetato de etilo (60 ml) para disolver. Una solución preparada por separado disolviendo ácido p-toluensulfónico monohidratado (7,80 g) en agua (7 ml) y agregando gota a gota metilhidrazina (1,89 g) se adicionó a 25 - 30° C durante aproximadamente 5 minutos a la solución de acetato de etilo mencionada con anterioridad. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se dividió agregando carbonato ácido de sodio acuoso al 5 %. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron en forma sucesiva con agua y salmuera al 10 %. El solvente se evaporó para proporcionar cuantitativamente 1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol como un aceite.

NMR ($CDCl_3$)δ: 2,37 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,26 (1H, d, J=1,88Hz), 7,23-7,33 (4H, m), 7,49 (1H, d, J=1,86 Hz).

A una solución del aceite obtenido en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó gota a gota oxicloruro de fósforo (9,71 g) a 70 - 80° C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se agitó a 80 - 85° C durante 1 hora y a 90 - 95° C durante 3,5 horas. Se agregó agua (16 ml) gota a gota a 40° C o a menor temperatura y se agregó gota a gota una

solución acuosa de hidróxido de potasio 4 N a 30° C o a menor temperatura para ajustar a pH 7-8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-hexano (1:7-1:5, v/v) para obtener 1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (4,52 g, rendimiento del 61%) como un aceite.

NMR ($CDCl_3$)δ: 2,47 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,31-7,38 (4H, m), 8,03 (1H, s), 9,61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 116

Una mezcla de p-metoxiacetofenona (5,00 g), dimetilacetal N,N-dimetilformamida (5,95 g) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 110° C durante 1 hora. La mezcla se agitó posteriormente durante 10 horas con eliminación de metanol a presión atmosférica. Tras enfriar hasta 25° C, se agregó acetato de etilo (60 ml) para disolver. Una solución preparada por separado disolviendo ácido p-toluensulfónico monohidratado (6,97 g) en agua (7 ml) y agregando gota a gota metilhidrazina (1,69 g) se adicionó a

25 - 30° C durante aproximadamente 5 minutos a la solución de acetato de etilo mencionada con anterioridad. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se dividió agregando carbonato ácido de sodio acuoso al 5 %. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron en forma sucesiva con agua y salmuera al 10 %. El solvente se evaporó para proporcionar cuantitativamente 5-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol como un aceite.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,25 (1H, s), 6,97-7,00 (2H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,49 (1H, s).

A una solución del aceite obtenido en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó gota a gota oxicloruro de fósforo (8,55 g) a 70 - 80° C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se agitó a 80 - 85° C durante 1 hora y a 90 - 95° C durante 3 horas. Se agregó agua (20 ml) gota a gota a 40° C o a menor temperatura y se agregó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 N a 30° C o a menor temperatura para ajustar a pH 7-8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía

en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-hexano (1:7-1:4, v/v) para obtener 5-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (4,05 g, rendimiento del 56%) como un aceite.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,81 (3H, s), 3,89 (3H, s), 7,04-7,08 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,02 (1H, s), 9,61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 117

Una mezcla de 4'-fluoroacetofenona (10,00 g), dimetilacetal N,N-dimetilformamida (11,21 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 110° C durante 1 hora. La mezcla se agitó posteriormente durante 8 horas con eliminación de metanol a presión atmosférica. Tras enfriar hasta 25 - 30° C, se agregó acetato de etilo (120 ml) para disolver. Una solución preparada por separado suspendiendo ácido p-toluensulfónico monohidratado (15,1 g) en agua (3 ml) y agregando gota a gota una solución acuosa de metilhidrazina al 35 % (10,48 g) a 25° C o a menor temperatura se agregó a una temperatura interna de 25° C durante aproximadamente 10 minutos a la solución de acetato de etilo mencionada con anterioridad. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 4 horas, se adicionó carbonato ácido de sodio acuoso al 5 % y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera al 5%. El solvente se evaporó para proporcionar cuantitativamente 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol como un aceite.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,86 (3H, s), 6,27 (1H, s), 7,11-7,18 (2H,m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,50 (1H, s).

A una solución del aceite obtenido en dimetilformamida (40 ml) se agregó gota a gota oxicloruro de fósforo (18,87 g) a 70 - 80° C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se agitó a 80° C durante 1 hora y a 90° C durante 4 horas. Se agregó agua (20 ml) gota a gota a 40° C o a menor temperatura y se agregó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 N a una temperatura interna de 30° C o a menor temperatura para ajustar a pH 7,5-8,0. Se agregó agua (28 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a 25° C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con etanol al 20 %. Los cristales obtenidos se recristalizaron en etanol-agua para obtener 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (11,01 g, rendimiento del 74%).

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,80 (3H, s), 7,22-7,28 (2H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 8,03 (1H, s), 9,61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 118

A una mezcla de 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (3,00 g), ácido malónico (1,99 g) y éter bis(2-metoxietílico) (9 ml) se agregó gota a gota piperidina (1,89 ml) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se agitó a 90 - 95° C durante 1 hora y luego a 105 - 110° C durante 4 horas. Tras enfriar hasta 25° C, se agregaron tolueno (12 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (15 ml) y se agitó la mezcla. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (6 ml). Las capas acuosas se combinaron y se lavaron con tolueno. Las capas se ajustaron a pH 3,5-4,0 con ácido clorhídrico 2 N a 20 - 30° C y se agregó agua (9 ml) gota a gota. Tras agitar a 25° C durante 1 hora, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con etanol al 20 % para obtener ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]acrílico (3,24 g, rendimiento del 90%).

NMR (DMSO-d_6)δ: 3,73 (3H, s), 6,25 (1H, d, J=15,9Hz), 7,14 (1H, d, J=15,9Hz), 7,41-7,56 (4H, m), 8,09 (1H, s), 12,11 (1H, br).

Ejemplo de referencia 119

Una mezcla de 3-(3-furil)-3-oxopropionato de etilo (7,8 g) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (6,15 g) se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y se adicionaron metilhidrazina (5,92 g) y etanol (50 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un aceite de color rojo pálido (7,55 g) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v). Este aceite de color rojo pálido se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml) y se agregó cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (1,3 g) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N se

agregó cuidadosamente a la mezcla de reacción hasta que la sustancia sólida dejó de precipitarse, y tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para obtener un aceite de color amarillo (4,89 g). Este aceite de color amarillo se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml), al que se agregó dióxido de manganeso activado (10 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (4,25 g) en forma de cristales de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 70-71° C.

A partir de la fracción eluida después del compuesto antes mencionado, se obtuvo 3-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,60 g) en forma de cristales. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 77-78° C.

Ejemplo de referencia 120

Una mezcla de 5-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (900 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 245 mg), dietilfosfonoacetato de etilo (1,26 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó (2E)-3-[5-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo (866 mg, 69%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 82-83° C.

Ejemplo de referencia 121

A una mezcla de (2E)-3-[5-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo (800 mg), tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (6,5 ml) y la mezcla se agitó a 60° C durante 1 hora. Se vertió ácido clorhídrico 2 N en la mezcla de reacción, y las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron con una corriente de aire para obtener ácido (2E)-3-[5-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (703 mg, 99%) en forma de cristales. La

recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 218-219° C.

Ejemplo de referencia 122

Una mezcla de 3-oxo-3-(2-tienil)propionato de etilo (10,3 g) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (7,28 g) se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y se agregaron metilhidrazina (7,19 g) y etanol (50 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y se vertió agua en el residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un aceite de color rojo pálido (9,37 g) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v). Este aceite de color rojo pálido se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml) y se agregó cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (1,5 g) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N se agregó cuidadosamente a la mezcla de reacción hasta que la sustancia sólida dejó de precipitarse, y tras agitar a

temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró. El filtrado se concentró para obtener un aceite de color amarillo (6,53 g). Este aceite de color amarillo se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml). Se adicionó dióxido de manganeso activado (15 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (3,10 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,92 (3H, s), 7,20-7,30 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J=5,1, 1,2 Hz), 8,03 (1H, s), 9,74 (1H, s).

A partir de la fracción eluida después del compuesto antes mencionado, se obtuvo 1-metil-3-(2-tienil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,81 g) en forma de cristales. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 71-72° C.

Ejemplo de referencia 123

Una mezcla de 1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,0 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 0,5 g), dietilfosfonoacetato de etilo (2,57 g) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó (2E)-3-[1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo (2,09 g, 77%) en forma de cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 73-74° C.

Ejemplo de referencia 124

A una mezcla de (2E)-3-[1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo (2,0 g) y metanol (20 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (7,6 ml) y la mezcla se agitó a 60° C durante 30 minutos. Se vertió ácido clorhídrico 2 N en la mezcla de reacción, y las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron con una corriente de aire para obtener ácido (2E)-3-[1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-il]acrílico

(1,69 g, 95%) como cristales. La recristalización en metanol-éter isopropílico proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 210-212° C.

Ejemplo de referencia 125

Una mezcla de 3-oxo-3-(3-piridinil)propionato de etilo (7,58 g) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (6,07 g) se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se adicionaron metilhidrazina (5,85 g) y metanol (50 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y agua se vertió en el residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1-metil-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,15 g, 13%) en forma de un aceite de color amarillo pálido de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,71 (3H, s), 3,78 (3H, s), 7,44-7,50 (1H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 8,01 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,72-8,76

(1H, m).

Ejemplo de referencia 126

A una mezcla de 1-metil-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,1 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se agregó cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (192 mg) a 0° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N se agregó cuidadosamente a la mezcla de reacción hasta que la sustancia sólida dejó de precipitarse, y tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró. El filtrado se concentró para obtener un aceite de color amarillo (0,95 g). Este aceite de color amarillo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). Se adicionó dióxido de manganeso activado (3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó 1-metil-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (770 mg, 82%) en forma de cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 118-119° C.

Ejemplo de referencia 127

Una mezcla de 1-metil-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (750 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 176 mg), dietilfosfonoacetato de etilo (1,08 g) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó (2E)-3-[1-metil-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo (770 mg, 75%) en forma de cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 159-160° C.

Ejemplo de referencia 128

A una mezcla de (2E)-3-[1-metil-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo (700 mg) y metanol (5 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2,7 ml) y la mezcla se agitó a 40° C durante 14 horas. Se vertió una solución saturada acuosa de ácido cítrico en la mezcla de reacción para ajustar el pH a 5, y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó en acetato de etilo-éter isopropílico para obtener ácido (2E)-3-[1-metil-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]acrílico (296 mg, 47%) en forma de cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 236-237° C.

Ejemplo de referencia 129

Una mezcla de 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (400 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 155 mg), dietilfosfonoacetato de etilo (795 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó (2E)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo (304 mg, 49%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 82-83° C.

Ejemplo de referencia 130

A una mezcla de (2E)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo (380 mg) y metanol (20 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2,0 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 14 horas. Se vertió ácido clorhídrico 2 N en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó ácido (2E)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acrílico (283 mg, 87%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 217-219° C.

Ejemplo de referencia 131

Una mezcla de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,59 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 1,13 g), dietilfosfonoacetato de etilo (5,8 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo

510

(2,72 g, 64%) en forma de cristales de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 43-44° C.

Ejemplo de referencia 132

A una mezcla de (2E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo (2,5 g), metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (13,9 ml) y la mezcla se agitó a 60° C durante 3 horas. Se vertió ácido clorhídrico 2 N en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener ácido (2E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrílico (1,75 g, 83%) como una forma amorfa.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,93 (3H, s), 6,16 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,72 (1H, s).

Ejemplo de referencia 133

Una mezcla de [3-(bromometil)bencil]fosfonato de dietilo

511

(10 g), ftalimida de potasio (5,77 g) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó {3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]bencil}fosfonato de dietilo (9,40 g, 78%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 100-101° C.

Ejemplo de referencia 134

Una mezcla de [2-(bromometil)bencil]fosfonato de dietilo (11,2 g), ftalimida de potasio (6,46 g) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó {2-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]bencil}fosfonato de dietilo (11,3 g, 83%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 91-92° C.

512

Ejemplo de referencia 135

Una mezcla de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (7,06 g), bromuro de 4-nitrobencilo (10 g), carbonato de potasio (16,6 g) y N,N-dimetilformamida (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1-(4-nitrobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (1,50 g, 12%) en forma de cristales de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 126-130° C.

A partir de la fracción eluida después del compuesto antes mencionado, se obtuvo 1-(4-nitrobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,49 g, 12%) en forma de cristales. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 175-177° C.

Ejemplo de referencia 136

Una mezcla de 1-(4-nitrobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (1,3 g), paladio sobre carbón al 10 % (130 mg) y etanol (200 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1-(4-aminobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (0,88 g, 76%) en forma de cristales de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:2, v/v). La recristalización en acetato de etilo-éter isopropílico proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 101-103° C.

Ejemplo de referencia 137

Una mezcla de 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenceno (18,7 g), pirazol (5,53 g) e hidróxido de potasio (4,56 g) se agitó a 140° C durante 8 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía

en columna de gel de sílice para obtener 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-1H-pirazol (1,37g, 8%) en forma de cristales de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:2, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo. Punto de fusión: 92-93° C.

Ejemplo de referencia 138

Una mezcla de 1-[2-(4-nitrofenil)etil]-1H-pirazol (0,8 g), paladio sobre carbón al 10 % (80 mg) y etanol (200 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó 1-[2-(4-aminofenil)etil]-1H-pirazol (520 mg, 75%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 73-74° C.

Ejemplo de referencia 139

Una mezcla de clorhidrato de 4-nitrobencilamina (8,0 g), 4-cloro-4-oxobutanoato de etilo (10,47 g), carbonato ácido de

sodio acuoso saturado (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó 4-[(4-nitrobencil)amino]-4-oxobutanoato de etilo (10,3 g, 87%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 104-106° C.

Ejemplo de referencia 140

Una mezcla de 4-[(4-nitrobencil)amino]-4-oxobutanoato de etilo (10 g), paladio sobre carbón al 10 % (1 g) y etanol (300 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó 4-[(4-aminobencil)amino]-4-oxobutanoato de etilo (3,6 g, 40%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 62-64° C.

Ejemplo de referencia 141

Una mezcla de 2-(4-nitrobencil)-2H-tetrazol (5 g), paladio sobre carbón al 10 % (500 mg), etanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó 2-(4-aminobencil)-2H-tetrazol (2,83 g, 66%) en forma de cristales prismáticos de color amarillo. Punto de fusión: 86-87° C.

Ejemplo de referencia 142

Una mezcla de 1-(4-nitrobencil)-1H-tetrazol (5 g), paladio sobre carbón al 10 % (500 mg), etanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó 1-(4-aminobencil)-1H-tetrazol (3,03 g, 71%) en forma de cristales prismáticos de color amarillo. Punto de fusión: 138-140° C.

Ejemplo de referencia 143

Una mezcla de [1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol-2-il]metanol (3,6 g), paladio sobre carbón al 10 % (400 mg) y etanol (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó [1-(4-aminobencil)-1H-imidazol-2-il]metanol (2,53 g, 95%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 125° C (descomposición).

Ejemplo de referencia 144

Una mezcla de 4-metil-1H-imidazol (25,5 g), bromuro de 4-nitrobencilo (56 g), carbonato de potasio (86 g) y N,N-dimetilformamida (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol (1,6 g, 3%) en forma de cristales de una fracción

eluida con metanol-acetato de etilo (1:20, v/v). La recristalización en acetato de etilo-éter isopropílico proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 120-121° C.

A partir de la fracción eluida antes del compuesto previamente mencionado, se obtuvo una mezcla (25 g, que contiene 4-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol a al menos el 75%) de 4-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol y 5-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol.

Ejemplo de referencia 145

Una mezcla de la mezcla (25 g, que contiene 4-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol a aproximadamente el 75%) de 4-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol y 5-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol obtenida en el Ejemplo de referencia 144 mencionado con anterioridad, paladio sobre carbón al 10 % (3 g) y etanol (500 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para obtener 1-(4-aminobencil)-4-metil-1H-imidazol

(3,91 g) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 141-142° C.

Ejemplo de referencia 146

Una mezcla de 5-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol (1,4 g), paladio sobre carbón al 10 % (200 mg) y etanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó 1-(4-aminobencil)-5-metil-1H-imidazol (1,17 g, 97%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 124-125° C.

Ejemplo de referencia 147

Una mezcla de 4-etil-1H-imidazol (2,46 g), bromuro de 4-nitrobencilo (6,08 g), carbonato de potasio (7,08 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se

concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-etil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol (1,95 g) as un aceite de color amarillo de una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:1, v/v). Una mezcla de 4-etil-1-(4-nitrobencil)-1H-imidazol (1,95 g), paladio sobre carbón al 10 % (200 mg) y etanol (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-hexano proporcionó 1-(4-aminobencil)-5-metil-1H-imidazol (1,44 g) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 137-138° C.

Ejemplo de referencia 148

Una mezcla de 5,6-dimetil-1H-benzimidazol (5,0 g), bromuro de 4-nitrobencilo (6,16 g), carbonato de potasio (7,88 g) y N,N-dimetilformamida (60 ml) se agitó a 60° C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de

gel de sílice para obtener 5,6-dimetil-1-(4-nitrobencil)-1H-benzimidazol (2,6 g, 32%) en forma de cristales de una fracción eluida con metanol-acetato de etilo (1:20, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color rojo pálido. Punto de fusión: 175-177° C.

Ejemplo de referencia 149

Una mezcla de 5,6-dimetil-1-(4-nitrobencil)-1H-benzimidazol (2,5 g), paladio sobre carbón al 10 % (300 mg), etanol (150 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetato de etilo-metanol proporcionó 1-(4-aminobencil)-5,6-dimetil-1H-benzimidazol (1,88 g, 84%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 238-239° C.

Ejemplo de referencia 150

Una mezcla de 1-(4-nitrobencil)-1H-indazol (9,25 g),

paladio sobre carbón al 10 % (1 g), etanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. La recristalización del residuo de acetona-hexano proporcionó 4-(1H-indazol-1-ilmetil)anilina (6,77 g, 83%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 110-111° C.

Ejemplo de referencia 151

Una mezcla de 2-(4-nitrobencil)-2H-1,2,3-benzotriazol (1,0 g), paladio sobre carbón al 10 % (100 mg) y etanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el paladio sobre carbón de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-ilmetil)anilina (313 mg, 35%) en forma de cristales de una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 229-230° C.

Ejemplo de referencia 152

A una mezcla de 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (4,50 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (1 mol/l de solución de tetrahidrofurano, 25 ml) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró y el residuo se disolvió en acetona (60 ml). Esta solución se enfrió hasta 0° C y se agregó gota a gota el reactivo de Jones (preparado según el método descrito en New Courses in Experiment Chemistry, Vol. 15, p. 151, publicado por Maruzen Company, Limited) hasta que el color rojo del reactivo desapareció. Se agregaron alcohol isopropílico y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml). A esta solución se agregaron dietilfosfonoacetato de etilo (6,0 g) y hidruro de sodio (60% en aceite, 1,0 g) y la mezcla se agitó a 80° C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo de una fracción eluida con acetato de etilo-hexano (1:1, v/v). Este aceite de color amarillo se disolvió en una mezcla de ácido acético-ácido clorhídrico al 37 % (20-20 ml) y la mezcla se agitó a 120° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]but-2-enoico (4,60 g, 80%) en forma de cristales incoloros. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 123-124° C.

Ejemplo de referencia 153

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de referencia 44, se obtuvo ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]butanoico del ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]but-2-enoico con un rendimiento del 85%. Cristales prismáticos incoloros. Punto

de fusión: 90-91° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo de referencia 154

A una mezcla de 1,5-difenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (14,9 g) y tetrahidrofurano (250 ml) se agregó gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1 mol/l solución de tolueno, 120 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener (1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)metanol (12,6 g, 99%) en forma de cristales incoloros. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 147-148° C.

Ejemplo de referencia 155

A una mezcla de (1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)metanol

(11,78 g), trietilamina (10 ml) y acetato de etilo (300 ml) se agregó gota a gota cloruro de metansulfonilo (4,5 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la capa de acetato de etilo se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un aceite. Este aceite se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml) y la solución resultante se agregó gota a gota a una solución de dietilmalonato sódico en N,N-dimetilformamida (preparado usando dietilmalonato 20,33 g, hidruro de sodio (60% en aceite, 4,88 g) y N,N-dimetilformamida 200 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un aceite. Una mezcla de este aceite, una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (100 ml) y ácido acético (50 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se vertió en agua. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para obtener ácido 3-(1,5-difenil-1H-

pirazol-4-il)propiónico. Rendimiento: 68%. Cristales incoloros aciculares. Punto de fusión: 159-160° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo de referencia 156

Una mezcla de 5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (6,68 g), dietilfosfonoacetato de etilo (7,47 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 1,30 g) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener cristales incoloros (8,37 g). Una mezcla de los cristales (4,55 g), dióxido de platino (228 mg) y etanol (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propionato de etilo (4,70 g) en forma de un aceite incoloro de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo

(1:2, v/v).

Análisis elemental: calculado ($C_{15}H_{17}ClN_2O_2$) C, 61,54; H, 5,85; N, 9,57. Experimental C, 61,28; H, 5,95; N, 9,21.

Ejemplo de referencia 157

Una mezcla de 3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propionato de etilo (2,35 g), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (16 ml), tetrahidrofurano (30 ml) y etanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de sulfato ácido de potasio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener ácido 3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propiónico (1,46 g, 69%) en forma de un polvo incoloro. Punto de fusión: 138-140° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo de referencia 158

Se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (solución

de tolueno al 20 %, 3,05 g) a una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxicarbonilmetil)fosfonato (973 mg), 18-corona-6 (4,04 g) y tetrahidrofurano (50 ml) at -78° C. Posteriormente, se agregó 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehido (312 mg) y la mezcla se agitó durante toda la noche mientras se dejaba calentar desde -78° C hasta temperatura ambiente. Se adicionó cloruro de amonio saturado acuoso a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2Z)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilato de metilo en forma de cristales (0,35 g, rendimiento del 95%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) (recristalizados en acetato de etilo-hexano). Punto de fusión: 108-109° C.

Ejemplo de referencia 159

Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-propanona (10,0 g) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (8,00 g) se agitó a 120° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y

hexano se agregó a las sustancias sólidas precipitadas que se recogieron por filtración para obtener 4-(dimetilamino)-3-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (11,3 g, rendimiento del 83%) en forma de una sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,94 (3H, s), 2,70 (6H, s amplio), 6,95-7,05 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,58 (1H, s).

Ejemplo de referencia 160

Una mezcla de 4-(dimetilamino)-3-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (10,36 g), metilhidrazina (2,31 g) y etanol (50 ml) se agitó durante 1 hora calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un aceite de color amarillo. Este aceite de color amarillo se disolvió en tetracloruro de carbono (100 ml), y se adicionaron N-bromosuccinimida (9,79 g) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (50 mg). La mezcla se agitó durante 5 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un aceite de color amarillo. Este aceite de color amarillo se disolvió en metanol (100 ml), y se agregó formato de sodio (10,0 g). La mezcla se agitó durante 16 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (100:0-0:100, v/v) para separar las siguientes dos clases de compuestos.

[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metanol: (311 mg). sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,99 (3H, s), 4,74(2H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,53 (1H, s).

[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]metanol: (60 mg). sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,92 (3H, s), 4,72(2H, s),7,0-7,1 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,45 (1H, s).

532

Ejemplo de referencia 161

Una mezcla de [4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metanol (250 mg), dióxido de manganeso activado (1,0 g) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la capa orgánica se concentró para obtener 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (172 mg, rendimiento del 70%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 4,23 (3H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,59 (1H, s), 9,84 (1H, s).

Ejemplo de referencia 162

4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído

De acuerdo con el método ejemplificado en el Ejemplo de referencia 161, el compuesto del título se sintetizó de [4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]metanol. Rendimiento: 80%. Sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 4,05 (3H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,55-7,6 (2H, m), 10,04 (1H, s).

Ejemplo de referencia 163

Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carbaldehído (180 mg), dietilfosfonoacetato de etilo (450 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 40 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se concentró, y se agregaron al residuo una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (3 ml) y ácido acético (3 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas calentando a reflujo. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua. Las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener ácido (2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il]acrílico (130 mg, rendimiento del 60%) en forma de una sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR (DMSO-d_6)δ: 6,69 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,45-7,6 (3H,

m), 7,75-7,85 (2H, m).

Ejemplo 1

Una mezcla de 4-aminobencilfosfonato de dimetilo (0,86 g), ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (0,74 g), hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol (0,61 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,77 g) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La sustancia sólida obtenida se recristalizó en acetona-agua para obtener (2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida (0,86 g, rendimiento del 65%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 209-210° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se produjeron los compuestos descritos en los Ejemplos 2-33, 36-50, 54-62,

65, 66, 69-77 y 80-82.

Ejemplo 2

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 68%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 208-209° C (recristalizados en acetona-éter isopropílico).

Ejemplo 3

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(2-óxido-1,3,2-dioxafosfinan-2-il)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 25%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 223-227° C (recristalizados en acetona-éter isopropílico).

Ejemplo 4

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-metoxifenil)-1-

metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 55%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 199-200° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 5

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 57%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 199-200° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 6

(2E)-3-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 39%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 248-249° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 7

(2E)-3-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 51%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 214-216° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 8

(2E)-3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 61%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 209-210° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 9

(2E)-3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 45%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 217-218° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 10

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)acrilamida

Rendimiento: 20%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 219-220° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 11

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)acrilamida

Rendimiento: 61%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 239-240° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 12

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}acrilamida

Rendimiento: 49%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 212-213° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 13

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}acrilamida

Rendimiento: 58%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 200-201° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 14

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 67%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 220-221° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 15

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 43%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 238-240° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 16

(2E)-3-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 57%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 212-214° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 17

(2E)-3-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 52%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 229-231° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 18

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[1-metil-5-(1-naftil)-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 30%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 207-209° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 19

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[1-metil-5-(1-naftil)-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 33%. Cristales prismáticos incoloros. Punto

de fusión: 229-231° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 20

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 35%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 224-226° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 21

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 56%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 205-206° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 22

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 58%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 207-209° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 23

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 57%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 243-245° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 24

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-[(5-metil-2-óxido-1,3,2-dioxafosfinan-2-il)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 36%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 253-254° C (recristalizados en acetato de etilo-

hexano).

Ejemplo 25

(2E)-N-{4-[(5,5-dimetil-2-óxido-1,3,2-dioxafosfinan-2-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 69%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 271-273° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 26

(2E)-N-{4-[(4,6-dimetil-2-óxido-1,3,2-dioxafosfinan-2-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 62%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 250-252° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 27

(2E)-N-[4-[(5-butil-5-etil-2-óxido-1,3,2-dioxafosfinan-2-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 53%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 220-222° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 28

(2E)-N-[3-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 76%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 170-172° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 29

(2E)-N-[2-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

546

Rendimiento: 65%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 168-169° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 30

(2E)-N-[4-(dibutilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 50%. Sustancia sólida incolora.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,89 (6H, t, J=7Hz), 1,3-1,4 (4H, m), 1,5-1,65 (4H, m), 3,11 (2H, d, J=21,5 Hz), 3,78 (3H, s), 3,9-4,00 (4H, m), 6,35 (1H, d, J=15 Hz), 7,18-7,38 (6H, m), 7,40 (1H, d, J=15 Hz), 7,51 (2H, d, J=8. Hz), 7,66 (1H, s), 7,82 (1H, s).

Ejemplo 31

(2E)-N-[4-(dietilfosfono)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 6%. Cristales prismáticos incoloros. Punto

de fusión: 174-176° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 32

(2E)-N-[4-[2-(dietilfosfono)etil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 19%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 157-158° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 33

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)-2-metilfenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 50%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 154-155° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 34

Una combinación de la mezcla (250 mg) de ácido (2E)-3-[1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrílico y ácido (2E)-3-[1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrílico producida en el Ejemplo de referencia 36, hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol (142 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (178 mg), dietil 4-aminobencilfosfonato (283 mg) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2E)-3-[1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]acrilamida (106 mg) en forma de un polvo incoloro de una fracción eluida con acetato de etilo. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 207-208° C.

Ejemplo 35

Se obtuvo (2E)-3-[1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-

pirazol-4-il]-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]acrilamida (242 mg) en forma de un polvo incoloro de la fracción eluida más tarde de la (2E)-3-[1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]acrilamida obtenida en el Ejemplo 34. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 199-200° C.

Ejemplo 36

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 73%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 187-189° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 37

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 74%. Cristales prismáticos de color

amarillo pálido. Punto de fusión: 226-227° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 38

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 70%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 195-198° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 39

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 16%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 159-160° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 40

(2E)-3-(5-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 19%. Sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,2-1,85 (10H, m), 2,7-3,0 (1H, m), 3,15 (2H, d, J = 21,5 Hz), 3,65 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,15 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,1-7,8 (7H, m).

Ejemplo 41

(2E)-3-(5-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 13%. Sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,2-1,85 (16H, m), 2,70-3,00 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 21,5 Hz), 3,65 (3H, s), 3,95-4,1 (4H, m), 6,15 (1H, d, J = 16 Hz), 7,1-7,8 (7H, m).

Ejemplo 42

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[5-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 72%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 201-202° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 43

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 84%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 195-196° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 44

(2E)-N-{4-[(5-butil-5-etil-2-óxido-1,3,2-dioxafosfinan-2-il)metil]fenil}-3-[5-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 88%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 201-202° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 45

(2E)-N-{4-[(dietilfosfono)(metoxi)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 60%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 200-201° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 46

(2E)-N-{4-[(dietilfosfono)(hidroxi)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 15%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 194-195° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 47

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(2-óxido-4,7-dihidro-1,3,2-dioxafosfepin-2-il)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 65%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 169-171° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 48

(2E)-N-{4-[(benciloxicarbonil)sulfanil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 36%. Sustancia sólida incolora.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3,78 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,27 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,15-7,3 (4H, m), 7,3-7,4 (6H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,83(1H, s).

Ejemplo 49

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-

[hidroxi(2-piridinil)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 23%. Cristales de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 3,75 (3H, s), 5,30 (1H, s amplio), 5,72 (1H, s), 6,27 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,1-7,4 (9H, m), 7,40 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,5-7,65 (3H, m), 7,80 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5Hz).

Ejemplo 50

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[hidroxi-(6-metil-2-piridinil)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 68%. Cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6)δ: 2,59 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,81 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,14 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,3-7,65 (11H, m), 7,89 (1H, s), 8,03 (1H, s amplio), 10,06 (1H, s).

Ejemplo 51

Una mezcla de (2E)-N-{4-[(benciloxicarbonil)sulfanil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida (488 mg), 3-(clorometil)-4-propil-4H-1,2,4-triazol (240 mg), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (3 ml) y etanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]tio}fenil)acrilamida (310 mg, 65%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,00 (3H, t, J = 7Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 7Hz), 4,19 (2H, s), 6,34 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,15-7,4 (8H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,78 (1H, s), 8,02 (1H, s amplio), 8,08 (1H, s).

Ejemplo 52

Una mezcla de (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]tio}fenil)acrilamida (96 mg), ácido m-

cloroperbenzoico (40 mg) y tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]sulfinil}fenil)acrilamida (36 mg, 37%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 0,96 (3H, t, J = 7Hz), 1,7-1,9 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,98 (2H, t, J = 7,5Hz), 4,21 (1H, d, J = 9Hz), 4,32 (1H, d, J = 9Hz), 6,34 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,2-7,5 (8H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,82 (1H, s), 8,01 (1H, s amplio), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 53

De una manera similar a la del Ejemplo 52 excepto porque la cantidad de ácido m-cloroperbenzoico usada fue de 60 mg, se sintetizó la (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]sulfonil}fenil)acrilamida.

Rendimiento: 30%. Cristales de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,05 (3H, t, J = 7Hz), 1,9-2,0 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,18 (2H, t, J = 7,5Hz), 4,64 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,2-7,45 (6H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,7-7,8 (3H, m), 8,24 (1H, s).

Ejemplo 54

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 60%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 197-198° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 55

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]acrilamida

Rendimiento: 74%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 138-139° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 56

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]acrilamida

Rendimiento: 62%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 203-204° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 57

N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propionamida

Rendimiento: 53%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 143-144° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 58

N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propionamida

Rendimiento: 47%. Cristales prismáticos incoloros. Punto

560

de fusión: 142-143° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 59

3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]propionamida

Rendimiento: 53%. Cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,24 (6H, t, J = 7Hz), 2,53 (2H, t, J = 7Hz), 2,82 (2H, t, J = 7Hz), 3,10 (2H, d, J = 21,5Hz), 3,73 (3H, s), 3,95-4,1 (4H, m), 7,17 (1H, dd, J = 1,5/8,5Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,4-7,5 (4H, m), 7,72 (1H, s amplio).

Ejemplo 60

(2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 53%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 149-150° C (recristalizados en acetona-hexano).

561

Ejemplo 61

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]acrilamida

Rendimiento: 68%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 165-166° C (recristalizados en acetona-éter isopropílico).

Ejemplo 62

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]acrilamida

Rendimiento: 62%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 108-109° C (recristalizados en metanol-agua).

Ejemplo 63

Una mezcla de (2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]acrilamida (92 mg), paladio sobre carbón al 5 %(100 mg) y etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a

presión atmosférica durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la capa orgánica se concentró para obtener N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]propionamida (60 mg, 65%) como una sustancia sólida incolora.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,24 (6H, t, J = 7Hz), 2,63 (2H, t, J = 7Hz), 2,92 (2H, t, J = 7Hz), 3,10 (2H, d, J = 21,5Hz), 3,9-4,1 (4H, m), 6,94 (1H, s), 7,15-7,25 (4H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,39 (2H, d, J = 8Hz), 7,53 (1H, s), 7,86 (1H, s amplio).

De una manera similar a la del Ejemplo 63, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 64, 67 y 68.

Ejemplo 64

N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]propionamida

Rendimiento: 63%. Sustancia sólida incolora.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,64 (2H, t, J = 7Hz), 2,91 (2H, t, J = 7Hz), 3,12 (2H, d, J = 21,5Hz), 3,64 (3H, s), 3,68 (3H, s),

563

6,94 (1H, s), 7,15-7,25 (4H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 8Hz), 7,53 (1H, s), 8,11 (1H, s amplio).

Ejemplo 65

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]acrilamida

Rendimiento: 64%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 217-218° C (recristalizados en acetona-éter isopropílico).

Ejemplo 66

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]acrilamida

Rendimiento: 81%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: descompuesto a 250° C o a una temperatura superior (recristalizados en metanol-acetona).

NMR (DMSO-d_6) δ: 3,21 (2H, d, J = 21,5Hz), 3,57 (3H, s), 3,62 (3H, s), 7,08 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,4-

564

7,7 (6H, m), 8,90 (1H, s), 10,46 (1H, s amplio).

Ejemplo 67

N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]propionamida

Rendimiento: 77%. Sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,24 (6H, t, J = 7Hz), 3,0-3,1 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 21 Hz), 3,9-4,1 (4H, m), 7,15-7,3 (4H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,5Hz), 8,21 (1H, s), 8,8-9,0 (1H, m).

Ejemplo 68

N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]propionamida

Rendimiento: 54%. Sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3,0-3,1 (4H, m), 3,11 (2H, d, J = 21,5Hz), 3,64 (3H, s), 3,67 (3H, s), 7,15-7,3 (4H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,5Hz), 8,20 (1H, s), 9,22 (1H, s amplio).

Ejemplo 69

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 45%. Sustancia sólida de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,30 (6H, t, J = 7Hz), 3,15 (2H, d, J = 21,5Hz), 4,05-4,2 (4H, m), 7,15-7,3 (4H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 9,29 (1H, s amplio).

Ejemplo 70

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 54%. Cristales de color amarillo pálido.

566

NMR ($CDCl_3$) δ: 3,20 (2H, d, J = 22Hz), 3,71 (3H, s), 3,75 (3H, s), 7,2-7,3 (4H, m), 7,4-7,5 (3H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,73 (1H, d, J = 15Hz), 8,06 (1H, s amplio).

Ejemplo 71

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il]acrilamida

Rendimiento: 37%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 173-175° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 72

(2E)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il]acrilamida

Rendimiento: 53%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 196-197° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 73

(2E)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]but-2-enamida

Rendimiento: 65%. Cristales de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,23 (6H, t, J = 7Hz), 2,29 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 21,5Hz), 3,70 (3H, s), 3,95-4,15 (4H, m), 5,78 (1H, s), 7,1-7,4 (7H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,64 (1H, s).

Ejemplo 74

N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]butanamida

Rendimiento: 68%. Cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,2-1,3 (9H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 21,5Hz), 3,15-3,25 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,95-4,1 (4H, m), 7,1-7,2 (4H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,48 (1H, s), 7,5-7,6 (1H, m).

Ejemplo 75

(2Z)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 76%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 187-188° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 76

(2Z)-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 76%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 172-173° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 77

(2Z)-N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 68%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 208-209° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 78

De una manera similar a la del Ejemplo 51, se produjo la (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]tio}fenil)acrilamida.

Rendimiento: 65%. Forma amorfa de color amarillo pálido.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, t, J = 7Hz), 1,8-1,9 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 7Hz), 3,97 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 15,5Hz), 6,67 (1H, s), 7,15-7,4 (7H, m), 7,4-7,45 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,78 (1H, s), 7,95-8,05 (1H, m).

Ejemplo 79

Una mezcla de 2-(etoxicarboniloxi)-3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-propenoil}amino)fenil]propionamida (420 mg), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (266 mg) y acetonitrilo (10

ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener (2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida (293 mg, 77%) en forma de cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$)δ: 2,95-3,2 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,15-5,25 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,05-7,2 (3H, m), 7,35-7,6 (6H, m), 7,89 (1H, s), 10,04 (1H, s), 11,70 (1H, s amplio).

Ejemplo 80

N-[4-(dietilfosfonometil)fenil]-3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propionamida

Rendimiento: 92%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 157-159° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 81

N-[4-(etoxicarbonilmetil)fenil]-3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propionamida

Rendimiento: 92%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 143-144° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 82

N-[4-(metoxicarbonil)fenil]-3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propionamida

Rendimiento: 97%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 196-197° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 83

Una mezcla de N-[4-(etoxicarbonilmetil)fenil]-3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propionamida (0,76 g), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml) y etanol (5 ml) se agitó a 50° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se

vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener ácido (4-{[3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propanoil]amino}fenil)acético.

Rendimiento: 94%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 199-201° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 84

De una manera similar a la del Ejemplo 83, se preparó ácido 4-{[3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propanoil]amino}benzoico.

Rendimiento: 93%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 254-256° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 85

A una mezcla de ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (0,50 g), N,N-dimetilformamida (0,05 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se agregó gota a gota cloruro

de oxalilo (0,30 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. Una mezcla del residuo obtenido, 4-[(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]anilina (0,48 g) y N,N-dimetilacetamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (0,81 g, rendimiento del 91%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 154-155° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 85, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 86-108.

Ejemplo 86

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-

574

il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 83%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 262-263° C.

Ejemplo 87

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenil]acrilamida en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento del 84%). La recristalización en acetona-metanol proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 252-253° C.

Ejemplo 88

Se obtuvo (2E)-N-{4-[2-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 93%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 167-168° C.

Ejemplo 89

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 87%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 177-178° C.

Ejemplo 90

Se obtuvo (2E)-N-{4-[2-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)etil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 74%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 190-191° C.

Ejemplo 91

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 65%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó

cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 211-212° C.

Ejemplo 92

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]acrilamida en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento del 91%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 171-172° C.

Ejemplo 93

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(2-etil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 97%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 98-99° C.

Ejemplo 94

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetoxi)fenil]acrilamida en

forma de cristales incoloros (rendimiento del 76%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 154-155° C.

Ejemplo 95

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 68%). La recristalización en acetato de etilo-éster diisopropílico proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 220-221° C.

Ejemplo 96

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(piridin-2-ilmetil)fenil]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 87%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 215-216° C.

Ejemplo 97

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 74%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 117-118° C.

Ejemplo 98

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(4-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 88%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 174-175° C.

Ejemplo 99

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(2-etil-1,3-tiazol-4-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 35%).

La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 178-179° C.

Ejemplo 100

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 63%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 192-193° C.

Ejemplo 101

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 32%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 243-244° C.

Ejemplo 102

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil]fenil}acrilamida

en forma de cristales incoloros (rendimiento del 96%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 159-161° C.

Ejemplo 103

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 87%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 206-207° C.

Ejemplo 104

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 61%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 187-188° C.

Ejemplo 105

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-

4-il]-N-(4-neopentilfenil)acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 27%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 150-151° C.

Ejemplo 106

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 70%). La recristalización en tetrahidrofurano-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: > 300° C.

Ejemplo 107

Se obtuvo (2E)-N-[4-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 50%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 195-196° C.

Ejemplo 108

Se obtuvo (2E)-N-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 56%). La recristalización en N,N-dimetilformamida-agua proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: > 300° C.

Ejemplo 109

Una mezcla de (4-aminofenil)acetato de etilo (0,88 g), ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (1,0 g), hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol (0,81 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,02 g) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]acetato de etilo en forma de cristales incoloros (1,49 g, rendimiento del 89%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos

incoloros. Punto de fusión: 177-178° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 109, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 110-124.

Ejemplo 110

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(3-metil-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 65%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 228-229° C.

Ejemplo 111

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(3-etil-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 40%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 214-215° C.

Ejemplo 112

Se obtuvo 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencilfosfonato de dietilo en forma de cristales incoloros (rendimiento del 50%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 181-182° C.

Ejemplo 113

Se obtuvo (2E)-N-{4-[2-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)etil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 38%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 200-201° C.

Ejemplo 114

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 89%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 188-189° C.

Ejemplo 115

Se obtuvo (2E)-N-[4-(2-etil-2-hidroxibutil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 55%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 150-151° C.

Ejemplo 116

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento del 57%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 183-184° C.

Ejemplo 117

Se obtuvo (2E)-N-(4-{[acetil(metil)amino]metil}fenil)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 58%). La

recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 192-193° C.

Ejemplo 118

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 51%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 150-152° C.

Ejemplo 119

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 54%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 200-201° C.

Ejemplo 120

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-

oxadiazol-2-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 73%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 149-150° C.

Ejemplo 121

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(2-oxopropil)fenil]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 17%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 186-187° C.

Ejemplo 122

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 56%). La recristalización en tetrahidrofurano-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 265-266° C.

Ejemplo 123

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)metil]fenil}-3-{5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 56%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 210-211° C.

Ejemplo 124

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-ilmetil)fenil]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 73%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 205-206° C.

Ejemplo 125

Se sometieron 4-etil-2-(4-nitrobencil)-1,3-tiazol (0,50 g), paladio sobre carbón al 5 % (0,50 g) y tetrahidrofurano (30 ml) a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a

presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. Una mezcla del residuo obtenido, ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (0,49 g), hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol (0,46 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,58 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 0,1 N, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2E)-N-{4-[(4-etil-1,3-tiazol-2-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (0,35 g, rendimiento del 39%) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:5, v/v). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 211-212° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 125, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 126-130.

590

Ejemplo 126

Se obtuvo 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros (rendimiento del 23%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 189-190° C.

Ejemplo 127

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 31%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 217-218° C.

Ejemplo 128

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(1,3-tiazol-2-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 22%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales

prismáticos incoloros. Punto de fusión: 209-210° C.

Ejemplo 129

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)fenil]acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 63%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 223-224° C.

Ejemplo 130

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 24%). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 201-202° C.

Ejemplo 131

Una mezcla de 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,52 g), una solución acuosa de

hidróxido de sodio 1 N (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y etanol (2 ml) se agitó a 50° C durante 30 min. Se agregaron ácido clorhídrico 2 N (2 ml) y agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener ácido 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]-1,3-tiazol-4-carboxílico en forma de cristales incoloros (0,41 g, rendimiento del 80%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 226-227° C.

Ejemplo 132

Una mezcla de ácido 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,24 g), un complejo de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-amoniaco (0,12 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,15 g) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 0,1 N, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener 2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]-1,3-tiazol-4-carboxamida en forma de cristales incoloros (0,21 g, rendimiento del 88%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 159-160° C.

Ejemplo 133

Una mezcla de [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]acetato de etilo (1,33 g), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron ácido clorhídrico 2 N (5 ml) y agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtenerácido [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil]amino}fenil]acético en forma de cristales incoloros (1,14 g, rendimiento del 91%). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 245-246° C.

Ejemplo 134

A una mezcla de ácido [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]acético (0,40 g), 4-metilmorfolina (0,14 g) y tetrahidrofurano (10 ml) se agregó gota a gota una solución (5 ml) de clorocarbonato de isobutilo (0,20 g) en tetrahidrofurano a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora y se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se agregó a una mezcla de hidrato de hidrazina (0,28 g) y tetrahidrofurano (10 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora y se agregó cloruro de amonio saturado acuoso a la mezcla de reacción. Los cristales precipitados se filtraron para obtener cristales incoloros. Una mezcla de los cristales obtenidos, ortopropionato de trietilo (0,58 g), ácido metansulfónico (0,02 g) y tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2E)-N-{4-[(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (0,24 g,

rendimiento del 51%) de una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (20:1, v/v). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 164-165° C.

Ejemplo 135

A una mezcla de ácido [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]acético (5,5 g), 4-metilmorfolina (1,91 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agregó gota a gota una solución (10 ml) de clorocarbonato de isobutilo (2,98 g) en tetrahidrofurano a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se agregó gota a gota a una mezcla de hidrazina mónohidratada (3,63 g) y tetrahidrofurano (30 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 2 horas y se adicionó carbonato ácido de sodio acuoso saturado. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(2-hidrazino-2-oxoetil)fenil]acrilamida en forma de cristales de color amarillo pálido (4,97 g, rendimiento del 87%). La recristalización en N,N-dimetilformamida-agua proporcionó

cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 273-274° C.

Ejemplo 136

Una mezcla de (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(2-hidrazino-2-oxoetil)fenil]acrilamida (0,50 g), ortoacetato de trietilo (0,63 g), ácido metansulfónico (0,025 g), y tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó en forma sucesiva con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales de color amarillo pálido (0,25 g, rendimiento del 46%) de una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (100:0-20:1, v/v). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 151-152° C.

Ejemplo 137

Una mezcla de [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]carbamato de ter-butilo (2,0 g) y cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (80 ml) se agitó a 70° C durante 15 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (50 ml) se agregó a los cristales obtenidos (0,30 g) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener (2E)-N-[4-(aminometil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (0,18 g). La recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 201-202° C.

Ejemplo 138

Una mezcla de [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]carbamato de ter-butilo (2,0 g) y cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (80 ml) se agitó a 70° C durante 15 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. Se agregó trietilamina (0,39 g) a una

solución (10 ml) de los cristales obtenidos (1,00 g) en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se adicionó cloruro de propionilo (0,27 g). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(propionilamino)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros (0,51 g). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 271-272° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 138, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 139-142.

Ejemplo 139

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-

4-il]-N-{4-[(isobutirilamino)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales incoloros. La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 258-259° C.

Ejemplo 140

Se obtuvo (2E)-N-{4-[(butirilamino)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros. La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 259-260° C.

Ejemplo 141

Se obtuvo (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(3-metilbutanoil)amino]metil}fenil)acrilamida en forma de cristales incoloros. La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 226-227° C.

Ejemplo 142

600

Se obtuvo N-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]benzamida en forma de cristales incoloros. La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 250-251° C.

Ejemplo 143

Una mezcla de dimetilamina (2M tetrahidrofurano solution, 1,7 ml), ácido [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]acético (0,70 g), hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol (0,35 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,44 g) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2E)-N-{4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (0,36 g, rendimiento del 49%) de una

fracción eluida con acetato de etilo-metanol (20:1, v/v). La recristalización en acetona-éter diisopropílico proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 209-210° C.

Ejemplo 144

Una mezcla de dietilamina (0,17 g), ácido [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]acético (0,70 g), hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol (0,35 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,44 g) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener ((2E)-N-{4-[2-(dietilamino)-2-oxoetil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales incoloros (0,48 g, rendimiento del 62%) de una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (20:1, v/v). La recristalización en acetona-

hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 175-176° C.

Ejemplo 145

A una mezcla de ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (35,0 g), acetonitrilo (245 ml) y dimetilformamida (0,175 ml) se agregó cloruro de tionilo (11,4 ml) a 40-45° C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se agregó 4-aminobencilfosfonato de dietilo (36,3 g) a 5° C y posteriormente se adicionó diisopropiletilamina (61,9 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (140 ml) se agregó para neutralizar la mezcla de reacción y luego se agregó agua (472,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo al 30 % para obtener [4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo (61,5 g, rendimiento del 92%).

Los cristales obtenidos se disolvieron en etanol al 90

603

% por calentamiento, se agregó agua tibia a 60-65°C, se adicionó un cristal de semilla con agitación y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener cristales. Punto de fusión: 208-209°C.

Ejemplo 146

Una mezcla de 4-aminobencilfosfonato de dimetilo (258 mg), ácido (2E)-3-[5-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (218 mg), hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol (184 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (230 mg) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La sustancia sólida obtenida se recristalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 4-{[(2E)-3-[5-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil]amino}bencilfosfonato de dimetilo (123 mg, rendimiento del 30%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 176-177° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 146, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 147-155.

Ejemplo 147

4-[{(2E)-3-[5-(3-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino]bencilfosfonato de dietilo

Rendimiento: 37%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 208-210° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 148

4-({(2E)-3-[1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencilfosfonato de dietilo

Rendimiento: 24%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 247-248° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 149

[4-({(2E)-3-[1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Rendimiento: 31%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 262-263ºC (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 150

4-({(2E)-3-[1-metil-5-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencilfosfonato de dietilo

Rendimiento: 37%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 211-214° C (recristalizados en etanol-acetato de etilo).

Ejemplo 151

4-{[(2E)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)prop-2-enoil]amino}bencilfosfonato de dietilo

Rendimiento: 29%. Cristales prismáticos incoloros. Punto

de fusión: 228-230° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 152

4-{[(2E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-enoil]amino}bencilfosfonato de dietilo

Rendimiento: 34%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 201-202° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 153

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(hidroximetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 74%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 117-118° C (recristalizados en acetato de etilo-éter isopropílico).

Ejemplo 154

4-[({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)metil]bencilfosfonato de dietilo

Rendimiento: 74%. Forma amorfa.

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,25 (6H, t, J=7,0 Hz), 3,11 (2H, d, J=21,6 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93-4,08 (4H, m), 4,46-4,50 (2H, m), 5,96-6,02 (1H, m), 6,15 (1H, d, J=15,4 Hz), 7,15-7,36 (9H, m), 7,74 (1H, s).

Ejemplo 155

(2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 75%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 245-247° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 156

Una mezcla de (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(hidroximetil)fenil]acrilamida (8,4 g),

cloruro de tionilo (2,59 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en carbonato ácido sódico saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y luego salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener una sustancia sólida (6,22 g). A una mezcla de 1,3-oxazolidin-2,4-diona (123,3 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 48,8 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La sustancia sólida obtenida (300 mg) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó posteriormente durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 0,1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó en acetato de etilo-hexano para obtener (2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida en forma de cristales prismáticos de color amarillo (132 mg, rendimiento del 37%). Punto de fusión: 239-240° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 146, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 157-158.

Ejemplo 157

(2E)-N-{4-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 53%. Cristales prismáticos de color amarillo. Punto de fusión: 249-250° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 158

(2E)-N-{4-[(2,6-dioxo-1-piperidinil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 65%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 218-220° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 159

Una mezcla de ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (1,0 g), cloruro de oxalilo (618 mg), tetrahidrofurano (60 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con N,N-dimetilacetamida (50 ml). Se adicionó 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)anilina (844 mg) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La sustancia sólida obtenida se recristalizó en acetona-hexano para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida en forma de cristales prismáticos de color amarillo pálido (1,41 g, rendimiento del 86%). Punto de fusión: 213-214° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 146, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 160-179.

Ejemplo 160

(2E)-N-[4-(2-amino-2-oxoetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-

611

metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 46%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 253-255° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 161

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 86%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 189-191° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 162

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 74%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 271-272° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 163

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 90%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 225-226° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 164

1-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo

Rendimiento: 87%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 203-205° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 165

(2E)-N-(4-acetilfenil)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 65%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 204-205° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 166

(2E)-N-[4-(acetilamino)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 87%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 281-282° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 167

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(2-hidroxietil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 85%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 198-200° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 168

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-metilfenil)acrilamida

Rendimiento: 85%. Cristales prismáticos incoloros. Punto

de fusión: 178-180° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 169

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[3-(hidroximetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 42%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 130-132° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 170

4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencilcarbamato de ter-butilo

Rendimiento: 69%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 222-223° C (recristalizados en acetona-éter isopropílico).

Ejemplo 171

(2E)-N-{4-[(4-etil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 30%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 224-226° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 172

(2E)-N-{4-[(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 74%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 279-280° C (recristalizados en acetona-metanol).

Ejemplo 173

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 58%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 263-264° C (recristalizados en acetona-metanol).

Ejemplo 174

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-

[hidroxi(fenil)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 50%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 192-195° C (recristalizados en acetato de etilo).

Ejemplo 175

(2E)-N-(4-bencilfenil)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 28%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 226-227° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 176

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-indazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 71%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 146-148° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 177

(2E)-N-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 41%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 226-227° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 178

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(2H-indazol-2-ilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 53%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 231-232° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 179

(2E)-N-[4-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-ilmetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 50%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 222-223° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 180

Una mezcla de ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (600 mg), cloruro de oxalilo (260 µL), tetrahidrofurano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con N,N-dimetilacetamida (10 ml). Se adicionó 4-aminobenzoato de etilo (482 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La sustancia sólida obtenida se recristalizó en acetona-hexano para obtener 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)benzoato de etilo (810 mg, rendimiento del 84%) en forma de cristales incoloros aciculares. Punto de fusión: 202-203° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 180, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 181-206.

Ejemplo 181

(2E)-N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 39%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 300-305° C (descomposición) (recristalizados en acetona-éter isopropílico).

Ejemplo 182

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)acrilamida

Rendimiento: 65%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 259-260° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 183

4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)benzamida

Rendimiento: 76%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 276-278° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 184

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[2-(hidroximetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 22%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 119-120° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 185

(2E)-N-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 79%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 243-244° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 186

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]fenil}acrilamida

621

Rendimiento: 82%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 205-206° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 187

(2E)-3-{5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il}-N-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 71%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 160-162° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 188

4-{[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]amino}-4-oxobutanoato de etilo

Rendimiento: 57%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 195-197° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 189

(2E)-N-{4-[(acetilamino)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 62%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 233-234° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 190

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 63%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 232-233° C (recristalizados en etanol-hexano).

Ejemplo 191

(2E)-N-{4-[(2-etil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 56%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 237-238° C (recristalizados en etanol-hexano).

Ejemplo 192

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 75%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 202-203° C (recristalizados en etanol-hexano).

Ejemplo 193

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 25%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 192-193° C (recristalizados en etanol-hexano).

Ejemplo 194

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 50%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 252-253° C (recristalizados en etanol-hexano).

Ejemplo 195

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Rendimiento: 10%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 238-239° C (recristalizados en etanol-acetato de etilo).

Ejemplo 196

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 74%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 178-179° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 197

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]acrilamida

Rendimiento: 63%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 200-201° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 198

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 83%. Cristales prismáticos de color amarillo pálido. Punto de fusión: 210-211° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 199

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 78%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 233-234° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 200

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil}fenil)acrilamida

Rendimiento: 38%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 229-230° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 201

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 50%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 260-261° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 202

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 57%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 202-203° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 203

(2E)-N-{4-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 73%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 237-238° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 204

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(metiltio)fenil]acrilamida

Rendimiento: 76%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 164-165° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 205

(2E)-N-(4-benzoilfenil)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 82%. Cristales prismáticos incoloros. Punto

de fusión: 110-112° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 206

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(fenilsulfonil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 61%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 169-172° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 207

Una mezcla de (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(hidroximetil)fenil]acrilamida (8,4 g), cloruro de tionilo (2,59 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en carbonato ácido sódico saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y luego salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener una sustancia sólida (6,22 g). Una mezcla de esta sustancia sólida (1,0 g), tiometóxido de sodio (0,57 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 40° C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en una

solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2E)-3-{1-metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-{4-[(metiltio)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales (650 mg) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 145-146° C.

Ejemplo 208

Una mezcla de (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(hidroximetil)fenil]acrilamida (8,4 g), cloruro de tionilo (2,59 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en carbonato ácido sódico saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y luego salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener una sustancia sólida (6,22 g). Una mezcla de esta sustancia sólida (300 mg), tiometóxido de sodio

(56,9 mg) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(metiltio)metil]fenil}acrilamida en forma de cristales (125 mg) de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (1:1-0:1, v/v). La recristalización en acetona-hexano proporcionó cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 165-168° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 208, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 209-214.

Ejemplo 209

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(metoximetil)fenil]acrilamida

Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 170-

171° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 210

(2E)-N-{4-[(etiltio)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 157-158° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 211

(2E)-N-{4-[(ter-butiltio)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 166-168° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 212

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(feniltio)metil]fenil}acrilamida

Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 197-198° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 213

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(1H-1,2,3-triazol-4-iltio)metil]fenil}acrilamida

Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 182-183° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 214

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil}fenil)acrilamida

Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 150-152° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 215

Una mezcla de (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(metiltio)metil]fenil}acrilamida (600

mg), ácido m-cloroperbenzoico (387 mg) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 0° C durante 20 minutos. Se adicionó una solución saturada acuosa de sulfito de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La sustancia sólida obtenida se recristalizó en acetona-hexano para obtener (2E)-3-(5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((metilsulfinil)metil)fenil)acrilamida (340 mg, rendimiento del 54%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 240-241° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 215, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 216-221.

Ejemplo 216

(2E)-N-{4-[(etilsulfinil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 66%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 228-229° C (recristalizados en acetato de etilo-

hexano).

Ejemplo 217

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(metilsulfinil)fenil]acrilamida

Rendimiento: 62%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 260-261° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 218

(2E)-N-{4-[(ter-butilsulfinil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 33%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 242-243° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 219

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(fenilsulfinil)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 47%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 236-237° C (recristalizados en acetona-metanol).

Ejemplo 220

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)sulfinil]metil}fenil)acrilamida

Rendimiento: 66%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 179-183° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 221

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(1H-1,2,3-triazol-4-ilsulfinil)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 54%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 179-183° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 222

Una mezcla de (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(metiltio)metil]fenil}acrilamida (600

mg), ácido m-cloroperbenzoico (780 mg) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 0° C durante 20 minutos. Se agregó una solución saturada acuosa de sulfito de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó posteriormente durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La sustancia sólida obtenida se recristalizó en acetona-hexano para obtener (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}acrilamida (490 mg, rendimiento del 75%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 251-252° C.

De una manera similar a la del Ejemplo 222, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 223-227.

Ejemplo 223

(2E)-N-{4-[(etilsulfonil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 64%. Cristales prismáticos incoloros. Punto

de fusión: 257-258° C (recristalizados en acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 224

(2E)-N-{4-[(ter-butilsulfonil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida

Rendimiento: 71%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 260-261° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 225

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(fenilsulfonil)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 66%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 223-224° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 226

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(4-{[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil]metil}fenil)acrilamida

Rendimiento: 21%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 224-225° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 227

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(1H-1,2,3-triazol-4-ilsulfonil)metil]fenil}acrilamida

Rendimiento: 45%. Cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 204-206° C (recristalizados en acetona-hexano).

Ejemplo 228

Una mezcla de {3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]bencil}fosfonato de dietilo (8,0 g), hidrato de hidrazina (4 ml) y metanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los cristales precipitados se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (50 ml) se agregó al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se

concentró para obtener un aceite incoloro (2,0 g). Una mezcla de este aceite (310 mg), ácido (2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrílico (246 mg), hidrato de 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol (184 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (230 mg) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-[({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)metil]bencilfosfonato de dietilo (391 mg) como una forma amorfa de una fracción eluida con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,24 (6H, t, J=7,0 Hz), 3,12 (2H, d, J=21,6 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93-4,08 (4H, m), 4,27 (2H, d, J=5,8 Hz), 5,95-6,10 (1H, m), 6,16 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,15-7,37 (9H, m), 7,76 (1H, s).

De una manera similar a la del Ejemplo 228, se preparó

el compuesto descrito en el Ejemplo 229.

Ejemplo 229

Se obtuvo 2-[({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)metil]bencilfosfonato de dietilo como una forma amorfa (357 mg).

NMR ($CDCl_3$)δ: 1,28 (6H, t, J=7,0 Hz), 3,23 (2H, d, J=21,6 Hz), 3,74 (3H, s), 3,91-4,11 (4H, m), 4,52 (2H, d, J=5,4 Hz), 6,22 (1H, d, J=15,4 Hz), 7,14-7,42 (9H, m), 7,79 (1H, s), 7,89 (1H, brs).

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se prepararon los compuestos descritos en los Ejemplos 230-231.

Ejemplo 230

3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(dimetilfosfonometil)fenil]propionamida

Rendimiento: 97%. Cristales incoloros.

Análisis por HPLC: pureza del 99,6% (tiempo de retención: 3,389 minutos)

MS(ESI+): 462 (M+H)

Ejemplo 231

3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]-2-hidroxipropionato de metilo

Rendimiento del 97%. Cristales incoloros.

Análisis por HPLC: pureza del 80% (tiempo de retención: 3,385 minutos)

MS(ESI+): 424 (M+H)

Ejemplo 232

Una mezcla de 3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]-2-hidroxipropionato de metilo (1,34 g), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (10 ml) y metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (100 ml). Las sustancias sólidas precipitadas se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener ácido 3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]-2-hidroxipropiónico (800 mg, 62%) en forma de cristales incoloros.

Análisis por HPLC: pureza del 100% (tiempo de retención: 3,216 minutos)

MS(ESI+): 410 (M+H)

Ejemplo 233

Una mezcla de ácido 3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]-2-hidroxipropiónico (409 mg), clorocarbonato de etilo (324 mg), trietilamina (405 mg) y acetato de etilo (10 ml) se agitó a 0° C durante 1 hora. Se agregó amoníaco acuoso concentrado (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y las sustancias sólidas precipitadas se

recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener 2-(etoxicarboniloxi)-3-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]propionamida (471 mg, 98%) en forma de cristales incoloros.

Análisis por HPLC: pureza del 94,7% (tiempo de retención: 3,398 minutos)

MS (ESI+): 481 (M+H)

Ejemplo 234

Una mezcla de 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)benzoato de etilo (510 mg), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1,29 ml) y etanol (20 ml) se agitó a 50° C durante 14 horas. Se adicionó ácido clorhídrico 2 N (2,6 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato ácido sódico saturado acuoso, y luego con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La sustancia sólida obtenida se recristalizó en acetona-hexano para obtener ácido 4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-

metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)benzoico (390 mg, rendimiento del 82%) en forma de cristales prismáticos incoloros. Punto de fusión: 291-292° C.

De los compuestos obtenidos en los ejemplos antes mencionados, los compuestos que tienen diferentes nombres se indican a continuación según los diferentes nombres.

Ejemplo 1

[4-(((2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 2

[4-(((2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 4

[4-(((2E)-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 5

[4-({(2E)-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 6

[4-({(2E)-3-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 7

[4-({(2E)-3-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 8

[4-({(2E)-3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 9

[4-({(2E)-3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-

enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 10

(4-{[(2E)-3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)prop-2-enoil]amino}bencil)fosfonato de dimetilo

Ejemplo 11

(4-{[(2E)-3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)prop-2-enoil]amino}bencil)fosfonato de dietilo

Ejemplo 12

[4-[((2E)-3-[1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}prop-2-enoil)amino]bencil}fosfonato de dimetilo

Ejemplo 13

(4-[((2E)-3-[1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}prop-2-enoil)amino]bencil}fosfonato de dietilo

Ejemplo 14

647

[4-({(2E)-3-[5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 15

[4-({(2E)-3-[5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 16

[4-({(2E)-3-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 17

[4-({(2E)-3-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 18

[4-({(2E)-3-[1-metil-5-(1-naftil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 19

[4-({(2E)-3-[1-metil-5-(1-naftil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 20

[4-({(2E)-3-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 21

[4-({(2E)-3-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 22

[4-({(2E)-3-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 23

[4-({(2E)-3-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 28

[3-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 29

[2-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 30

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dibutilo

Ejemplo 31

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]fosfonato de dietilo

650

Ejemplo 32

{2-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]etil}fosfonato de dietilo

Ejemplo 33

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)-3-metilbencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 34

[4-({(2E)-3-[1-bencil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 35

[4-({(2E)-3-[1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 36

[4-({(2E)-3-[1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-

651

enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 37

[4-({(2E)-3-[1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 38

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 39

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 40

{4-[[(2E)-3-(5-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-enoil]amino}bencil}fosfonato de dimetilo

Ejemplo 41

652

(4-{[(2E)-3-(5-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-enoil]amino}bencil)fosfonato de dietilo

Ejemplo 42

[4-({(2E)-3-[5-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 43

[4-({(2E)-3-[5-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 45

[{4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil}(metoxi)metil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 46

{[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil](hidroxi)metil}fosfonato de dietilo

653

Ejemplo 48

S-[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)fenil]tiocarbonato de O-bencilo

Ejemplo 54

[4-({(2E)-3-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 55

[4-({(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 56

[4-({(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 57

[4-({3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propanoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 58

[4-({3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propanoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 59

[4-({3-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]propanoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 61

[4-({(2E)-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 62

[4-({(2E)-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

655

Ejemplo 63

[4-({3-[1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]propanoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 64

[4-({3-[1-(4-fluorofenil}-1H-imidazol-5-il]propanoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 65

[4-({(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 66

[4-({(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 67

[4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-

il]propanoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 68

[4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]propanoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 69

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 70

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 71

[4-({(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 72

[4-({(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 73

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]but-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 74

[4-({3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]butanoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 75

[4-({(2Z)-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 76

[4-({(2Z)-3-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dimetilo

Ejemplo 77

[4-({(2Z)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 80

[4-{[3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propanoil]amino}bencil]fosfonato de dietilo

Ejemplo 81

(4-{[3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propanoil]amino}fenil)acetato de etilo

Ejemplo 82

4-{[3-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)propanoil]amino}benzoato de metilo

Ejemplo experimental 1

Mediante células de glioma de rata C6 se evaluó la acción promotora de la producción de GDNF del compuesto de la presente invención.

Se cultivaron células de glioma de rata C6 en medio modificado de Eagle de Dulbecco (DMEM), que contiene 10% FBS (suero bovino fetal) en un frasco de cultivo de 75 cm^3 recubierto por colágeno tipo 1 (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.) hasta observar casi la confluencia, se extrajeron mediante tratamiento con tripsina y se lavaron una vez con DMEM que contiene 10% FBS.

Luego del lavado se diluyeron las células con 10% FBS que contiene DMEM hasta una concentración de $5x10^4$/ml y se sembraron 0,3 ml/cavidad en cada cavidad recubierta por colágeno tipo 1 de una placa de 48 cavidades de cultivo (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.). Tras 3 días, se colocó 1 cultivo de la placa de cultivo en 1% BSA (albúmina sérica bovina, Sigma), que contiene medio DMEM con suplemento, con diversas concentraciones del compuesto de prueba, y se siguió la incubación durante otros 2 días. Se recuperó el sobrenadante del cultivo y se lo conservó a -80°C hasta realizar la medición de GDNF.

660

Se midió el contenido de GDNF en el sobrenadante del cultivo mediante el siguiente método de ELISA.

Se diluyó anticuerpo anti-GDNF (MAB212, R&D) con TBS (solución fisiológica bufferada Tris: 25 mmol/l Tris-HCl (pH 8,0), 150 mmol/l NaCl) hasta 2 µg/ml y se colocaron 0,1 ml/cavidad en cada cavidad de una placa de inmunología de 96 cavidades. Se incubó la placa de inmunología de 96 cavidades durante toda la noche a 4° C y se lavó una vez con TBS qué contiene Tween 20 a 0,05% (en adelante abreviado como TBST). Se agregó una solución bloqueante (TBS que contiene 1% BSA y 5% de sacarosa) a 0,2 ml/cavidad de cada cavidad, tras el lavado, y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se lavó cada cavidad dos veces con TBST. Se agregó el sobrenadante del cultivo (0,1 ml) de las células C6 antes mencionadas a cada cavidad, después del lavado, y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo cual se lavaron las cavidades 5 veces con TBST. Luego del lavado se agregó el anticuerpo anti-GDNF 500 veces diluido (G2791, Promega) en 0,1 ml a cada cavidad, se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas y se lavó 5 veces con TBST. Se agregó anticuerpo IgY antipollo marcado con peroxidasa de rábano diluido 5 000 veces (G1351, Promega) en

661

0,1 ml/cavidad a cada cavidad, después del lavado, se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas y se lavó 5 veces con TBST. Se agregó la solución de sustrato (TMB solución de sustrato, BIO-RAD) en 0,1 ml/cavidad a cada cavidad, tras lavar, y se dejó desarrollar el color a temperatura ambiente durante 8 min. Para detener la reacción se agregó 0,1 ml de ácido fosfórico 1 mol/l a cada cavidad, para una reacción de desarrollo de color. Se midió la absorbancia de la solución de la reacción a una longitud de onda de 450 nm.

De modo similar al anterior, salvo en que no se usó compuesto de prueba, se realizó el método de ELISA, y se usó como grupo control.

Con diversas concentraciones de GDNF (Promega), se realizó el método de ELISA de la misma manera que antes y se preparó una línea estándar.

A partir de la absorbancia antes mencionada y la línea estándar se calculó el contenido de GDNF en la muestra; y se calculó la concentración (EC_{50}), que causa un incremento del 50% de GDNF, respecto del grupo control, a partir de la línea de regresión. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Número de ejemplo	Valor de EC_{50} (µmol/l)
1	0,2
2	0,4
5	1,0
9	2,5
11	0,9
27	0,5
49	1,6
50	0,4
60	0,8
61	0,4
71	1,7
91	0,49
110	0,31
121	0,18
140	0,22
147	0,46
149	0,51
159	0,12

161	0,13
163	0,19
185	0,3
190	0,59
192	0,54
193	0,16
195	0,12
222	0,12
223	0,036

Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto de la presente invención posee acción estimuladora de la producción de GDNF.

Ejemplo experimental 2

Mediante células PC12 se evaluó la acción neuroprotectora del compuesto de la presente invención.

Se precultivaron células PC12 durante un día en una solución de cultivo DMEM (Medio modificado de Eagle de Dulbecco) que contiene el 10% de FCS (suero bovino fetal) en una incubadora a 37°C, con 5% CO_2 y se sembraron en

$5x10^3$/cavidad en una placa de 24 cavidades (Falcon) en el mismo medio. Después de que las células se adhirieron a la superficie del fondo se cambió el medio de cultivo por una solución de cultivo DMEM que contiene 0,5% FCS y 2 ng/ml de NGF (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Después de cultivar durante toda la noche, se agregó el compuesto de prueba en una concentración de 0,3-3,0 µmol/l y se cultivaron las células durante otros dos días. Se agregó glutaraldehído al cultivo, hasta una concentración final del 2% y se fijaron las células durante 1 hora, tras lo cual se tiñeron con Diff-Quick (International Reagents Corporation). Las células se lavaron, se secaron al aire y se observaron al microscopio.

Como resultado, las células tratadas con los compuestos del Ejemplo 2, el Ejemplo 49, el Ejemplo 60, el Ejemplo 110, el Ejemplo 149, el Ejemplo 159, el Ejemplo 161, el Ejemplo 185, el Ejemplo 192, el Ejemplo 222 y el Ejemplo 223 mostraron incremento de la formación de redes neuríticas, lo cual demuestra que estos compuestos tienen acción neuroprotectora.

Ejemplo de formulación 1 (preparación de la cápsula)

1) compuesto del Ejemplo 1	30	mg
2) polvo fino de celulosa	10	mg
3) lactosa	19	mg
4) estearato de magnesio	1	mg
total	60	mg

Se mezclaron 1), 2), 3) y 4) y se vertieron en cápsulas de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (preparación de un comprimido)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa cálcica	44 g

666

5) estearato de magnesio 1 g

1000 comprimidos total 140 g

La cantidad total de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasaron con agua y, tras secar al vacío, se granularon. Los gránulos se mezclaron con 14 g de 4) y 1 g de 5) y se perforaron con una máquina tableteadora. De esta forma, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

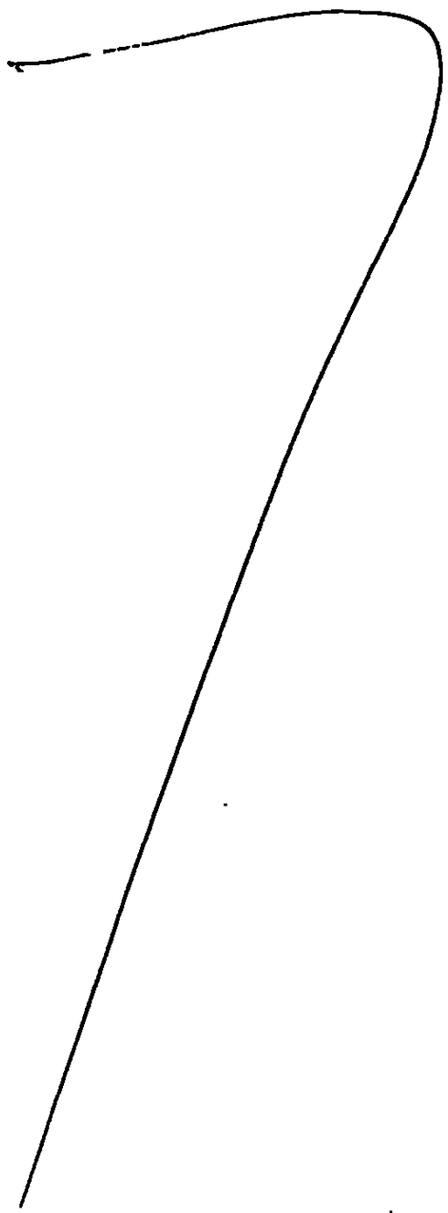
Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene una acción promotora superior de la producción o la secreción del factor neurotrófico y es útil para la profilaxis o el tratamiento de neuropatía y similares.

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente N° 2002-320153 presentada en Japón, cuyos contenidos están completamente incorporados en la presente por referencia.

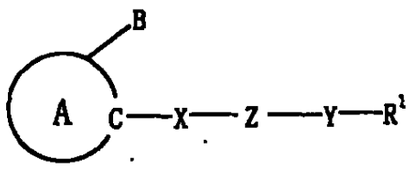
Las referencias citadas en la presente, incluyendo las

patentes y solicitudes de patente, se incorporan en su totalidad por referencia, hasta el alcance en que se han descrito en esta memoria descriptiva.



REIVINDICACIONES

1. Un agente para prevenir o tratar neuropatía, que comprende un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

669

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

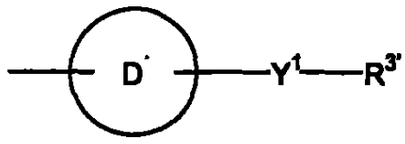
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste.

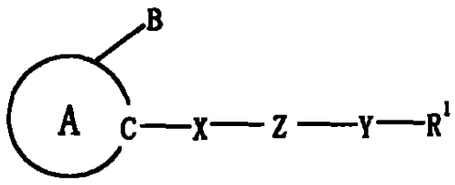
2. El agente de acuerdo con la reivindicación 1, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol.

3. El agente de acuerdo con la reivindicación 1, donde el grupo cíclico opcionalmente sustituido representado por R^1 es un grupo representado por la fórmula:



donde D es un anillo que opcionalmente tiene otros sustituyentes; Y^1 es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; $R^{3'}$ es un grupo de la fórmula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ o $-PO_3R^4R^5$ donde R^4 y R^5 son idénticos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico, y R^4 y R^5 pueden formar un heterociclo junto con el átomo de fósforo adyacente oxo-sustituido y dos átomos de oxígeno, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

4. Un agente para promover la producción o la secreción de un factor neurotrófico, que comprende un compuesto de la fórmula



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

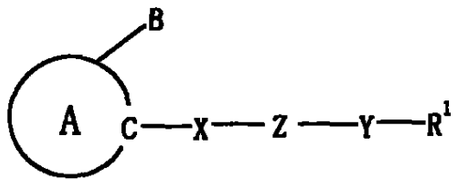
con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

672

o una sal de éste.

5. El agente de acuerdo con la reivindicación 4, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol.

6. Un agente para aliviar el dolor que comprende un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

673

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

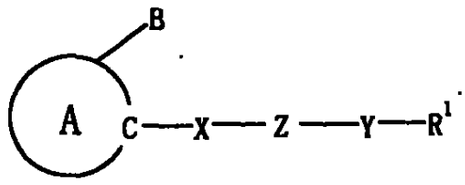
con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste.

7. El agente de acuerdo con la reivindicación 6, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol

o tetrazol.

8. Un agente neuroprotector que comprende un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

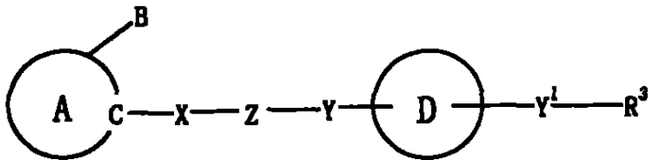
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste.

9. Un compuesto representado por la fórmula



(II)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que

contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y e Y^1 son idénticos o diferentes y cada uno es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

D es un anillo que opcionalmente tiene otros sustituyentes;

R^3 es un grupo acilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z

no sea -O-,

y con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es pirazol, X es metileno, Z es -S- e Y es un enlace, entonces el anillo representado por D no sea oxadiazol,

o una sal de éste.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde el grupo acilo opcionalmente sustituido representado por R^3 es un grupo de la fórmula: $-SO_2R^4$, $-SOR^4$ o $-PO_3R^4R^5$, donde R^4 y R^5 son idénticos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo o un grupo heterociclico, y R^4 y R^5 pueden formar un heterociclo junto con el átomo de fósforo adyacente oxo-sustituido y dos átomos de oxígeno.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es un anillo pirazol.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde B es un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde X es un grupo hidrocarburo alifático divalente C_{1-6}.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Z es $-CONR^2-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido).

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Y es un enlace o un alquileno C_{1-4}.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Y^1 es un enlace o un alquileno C_{1-4}.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9,

donde el anillo representado por D es un anillo hidrocarburo aromático C_{6-14}.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, el cual es

[4-({(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo;

(2E)-N-{4-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]acrilamida;

[4-({(2E)-3-[1-metil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-enoil}amino)bencil]fosfonato de dietilo;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(3-metil-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-il)metil]fenil}acrilamida;

(2E)-N-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}acrilamida;

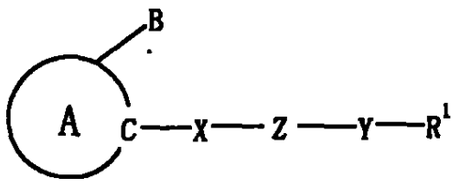
(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[hidroxi(2-piridinil)metil]fenil}acrilamida;

(2E)-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]acrilamida; o

(2E)-N-{4-[(etilsulfonil)metil]fenil}-3-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acrilamida.

20. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una prodroga del mismo.

21. Un método para prevenir o tratar neuropatía en un mamífero, el cual comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

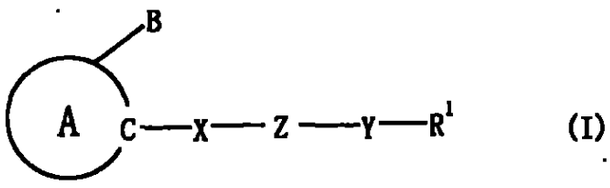
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo

amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, a dicho mamífero.

22. Un método para promover la producción o la secreción de un factor neurotrófico en un mamífero, el cual comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

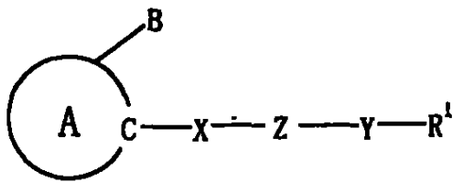
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, a dicho mamífero.

684

23. Un método para aliviar el dolor en un mamífero, el cual comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

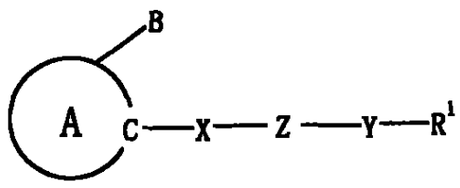
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, a dicho mamífero.

24. Un método para proteger un nervio en un mamífero, el cual comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

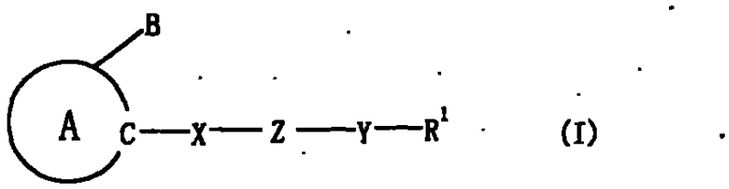
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, a dicho mamífero.

25. Uso de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

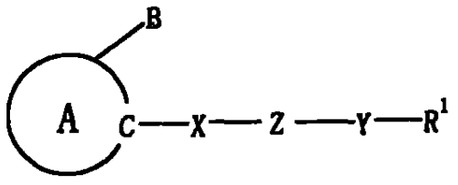
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, para preparar un agente para prevenir o tratar neuropatía.

26. Uso de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es $-O-$, $-S-$, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

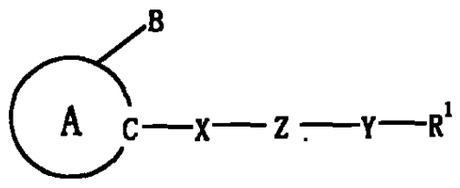
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea $-O-$,

690

o una sal de éste, para preparar un agente para promover la producción o la secreción de un factor neurotrófico.

27. Uso de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente

sustituido);

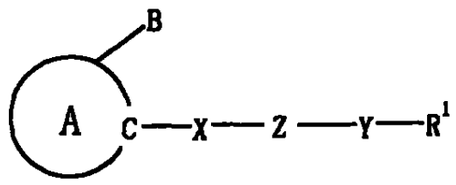
Y es un enlace o un grupo hidrocarburo aciclico divalente; y

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-,

o una sal de éste, para preparar un agente para aliviar el dolor.

28. Uso de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente; y

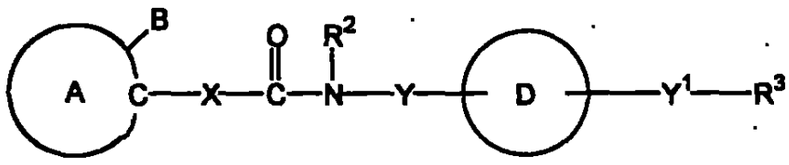
R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z

no sea -O-,

o una sal de éste, para preparar un agente neuroprotector.

29. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula:



donde

anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo

694

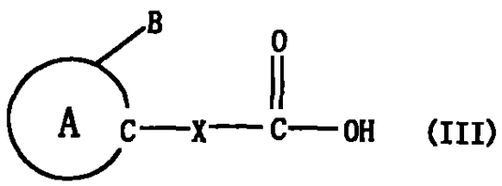
opcionalmente sustituido;

Y e Y^1 son idénticos o diferentes y cada uno es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

D es un anillo que opcionalmente tiene otros sustituyentes; y

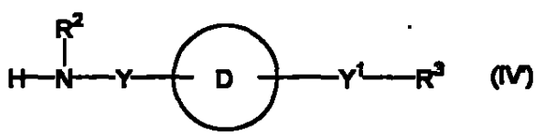
R^3 es un grupo acilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

o una sal de éste, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(III)

donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:

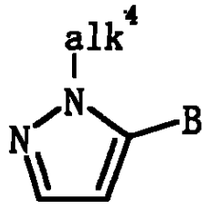


(IV)

695

donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, o una sal del mismo.

30. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula:



(XVI)

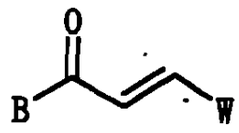
donde

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y

alk^4 es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo aralquilo C_{7-13},

o una sal de éste, el cual comprende hacer reaccionar compuesto representado por la fórmula:

64b



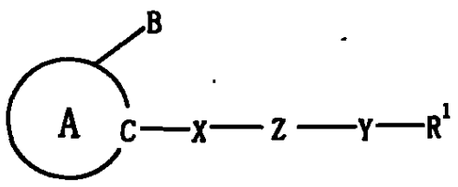
(XV)

donde W es -OH o $-N(alk^2)(alk^3)$, donde alk^2 y alk^3 son idénticos o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-6}, y B es tal como se definió con anterioridad, o una sal del mismo, con una alquilhidrazina C_{1-6} o una aralquilhidrazina C_{7-13} en presencia de un ácido.

697

RESUMEN

La presente invención provee un agente para prevenir o tratar neuropatía que tiene una acción superior y baja toxicidad. Este agente comprende un compuesto representado por la fórmula:



(I)

donde el anillo A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 2 o más átomos de nitrógeno, que además puede tener sustituyentes;

B es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

Z es -O-, -S-, $-NR^2-$, $-CONR^2-$ o $-NR^2CO-$ (R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

Y es un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente;

R^1 es un grupo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo acilo opcionalmente sustituido, con la condición de que, cuando el heterociclo aromático de 5 miembros representado por el anillo A es imidazol, entonces Z no sea -O-, o una sal del mismo.

699

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05855[illegible] 00000000 Folios: 699
Fecha (AMD): 2005-05-27 18:08:52
Tramite : 211 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 35,935
FECHA : MAYO 16 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40116714	16/05/2005	39,471,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

006 14656 - 841-003-0

700

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion . 03852293 00000208 Folios: 1
Fecha (AMD): 2005-05-27 10:08:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESE
Dependencia: 2220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	( )
- Descripción de la invención.		( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.		( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

ESQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha: mayo 27 de 2005

701

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 701

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a) y/o Representante
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA:	Radicación No.	05 52293
	Solicitud Internacional	PCT/JP2003/013901
	Fecha límite inicio fase Nacional	01 – 06 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	664
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

12 AGO. 2005

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia