

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

92427

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 49/18

Zgłoszono: 15.03.72 (P. 176 694)

Pierwszeństwo: 15.03.71 dla zastrz. nr 1
23.12.71 dla zastrz. nr 2
Stany Zjednoczone Ameryki

Int. Cl.². C07D 231/02

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

CIYTEL NIA

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company,
Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 3-nitro-4(podstawionych) pirazoli

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 3-nitro-4(podstawionych) pirazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik epoksyalkilowy o 3–4 atomach węgla, atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–10 atomach węgla, alkenylowy o 2–10 atomach węgla, alkinyłowy o 3–10 atomach węgla lub cykloalkiloalkilowy o 4–12 atomach węgla, ewentualnie dowolnie podstawione atomem chlorowca, grupą karboksamidową, keto, wodorotlenową, ftalimidową, alkilotio o 1–3 atomach węgla, alkilosulfonylową o 1–3 atomach węgla, alkanoilową o 1–3 atomach węgla, alkoksylową o 1–3 atomach węgla, fenyłową, albo grupą o wzorze 2, w którym R² oznacza rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla lub fenyłowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym o 1–3 atomach węgla, albo R oznacza rodnik fenyłowy lub tiazolilowy, ewentualnie podstawione grupą nitrową, R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, R³ oznacza atom wodoru, grupę aminową, hydroksylową lub rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, a R⁴ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, z wyjątkiem przypadku, że R⁴ i R³ nie oznaczają razem rodnika alkilowego o większej liczbie atomów węgla niż 2 lub R i R¹ mają takie znaczenie, że tworzą 1,1'-(2,5-cykloheksadien-1,4-ylene)-bis-(3-nitro-4-pirazolokarboksyamid).

Przykładami rodników alkilowych, alkenylowych, cykloalkiloalkilowych, alkinyłowych i alkoksylowych wymienionych w opisie są rodniki takie jak rodnik etenylowy, 2-butenylowy, 2,3-dwumetylo-3-butenylowy, 3-metylopentylowy, metylowy, III-rzęd.-butylowy, 3-pentylowy, 2-cyklobutenylowy, 2-decenyłowy, 2-propargilowy, 3-heksynylowy, 9-decynylowy, 2,4-heksadienylowy, etoksylowy, izopropoksylowy, 3-pentylowy, heksyloksylowy, oktyłowy, decylowy, 3-etyloheksylowy, cyklopropylometyłowy i cykloheksylopropylowy.

Atomami chlorowca są atomy fluoru, chloru, bromu i jodu.

Rodnikami alkilotio o 1–3 atomach węgla są rodniki metylotio, etylotio lub propylotio. Przykładami grup acyloksylowych o 1–3 atomach węgla są grupy formyloksylowa, acetyloksylowa lub propionyloksylowa.

Przykładami rodników alkilosulfonyłowych o 1–3 atomach węgla są: metylosulfonyłowy, etylosulfonyłowy lub izopropylosulfonyłowy.

Przykładami rodników alkanoilowych o 1–3 atomach węgla są rodniki formylowy, acetylowy lub propionylowy.

Charakterystyczną cechą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest pierścień 3-nitropirazolowy. Stwierdzono, że w praktyce aktywność biologiczna pierścienia zależy od podstawników w pozycjach 1, 4 i 5, opisanych w opisie, jak również podstawników pokrewnych, których stosowanie będzie oczywiste dla znawcy.

Należy spodziewać się, że połączenie dwóch lub więcej pierścieni 3-nitropirazolowych da związek biologicznie aktywny, biorąc pod uwagę aktywność związków jednopierścieniowych. Stwierdzono, że związki składające się z dwóch lub więcej pierścieni 3-nitropirazolowych, połączonych poprzez podstawniki w pozycji 1 lub 4, są aktywne. Typowym przykładem takiego związku jest 1,1'-(2,5-cykloheksadien-1,4-yleno)-bis-(3-nitro-4-pirazolokarboksamid) o wzorze 3.

Korzystnym związkiem przejściowym do wytwarzania związków o wzorze 1 jest kwas 3(5)-nitro-4-pirazolokarboksylowy. Korzyść ze stosowania podstawionych kwasów 4-pirazolokarboksylowych jako związków przejściowych zilustrowano poniżej oraz w przykładach. Kwas ten jest zwłaszcza dlatego korzystny, że w pozycji 1 nie ma podstawnika, a w razie potrzeby można podstawnik w pozycję 1 wprowadzić.

Wszystkie związki pirazolowe o wzorze 1 bez podstawnika w pozycji 5 wytwarza się sposobem według wynalazku z 3(5)-amino-4-pirazolokarbonitrylu jako związku wyjściowego. Związek ten jest dostępny w handlu. Omawiane związki mają tę właściwość, że można kolejno wprowadzać podstawniki w pozycje 1, 3 i 4 pierścienia pirazolowego w oddzielnych etapach.

Pierwszym etapem wytwarzania związków o wzorze 1 sposobem według wynalazku jest przekształcanie grupy aminowej 3(5)-amino-4-pirazolokarbonitrylu w grupę nitrową. Etap ten przeprowadza się dwustopniowo. Najpierw 3(5)-amino-4-pirazolokarbonitryl o wzorze 4, w którym R^1 ma podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji z HBF_4 w celu wytworzenia soli dwuazoniowofluoroboranowej, którą przekształca się działaniem azotynu metalu alkalicznego, takiego jak NaNO_2 w obecności miedzi w grupę nitrową. Warunki reakcji i sposoby oczyszczania produktu opisano poniżej. Wydajność dwustopniowej reakcji wynosi 79%. Następnie w pozycję 1 pierścienia pirazolowego wprowadza się podstawniki, takie jak rodnik alkilowy, alkenylowy, cykloalkiloalkilowy, alkinyłowy lub aryłowy. Najpierw tworzy się sól metalu alkalicznego w pozycji 1, np. na drodze reakcji z NaH , a następnie utworzoną sól poddaje się reakcji z chlorowcopochodną wprowadzanego podstawnika, w wyniku której powstaje związek pirazolowy o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, podstawiony w pozycji 1 i halogenek metalu alkalicznego.

Pochodną kwasu 4-karboksylowego tworzy się przez hydrolizę nitrylu o wzorze 5 za pomocą kwasu lub wodorotlenku metalu alkalicznego, a następnie pochodną grupy karboksylowej ewentualnie przekształca się w grupę karboksamidową poprzez pochodną chlorku karbonylu, lub bezpośrednio w pochodną grupy karboksylanowej. Karboksylany można przekształcić albo w podstawione karboksamidy przez bezpośrednią reakcję z aminą o wzorze 6, w której R_4 i R^3 mają wyżej podane znaczenie.

Można również stosować inną kolejność reakcji. Na przykład najpierw poddaje się reakcji hydrolizy 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitryl do kwasu 3(5)-nitro-4-pirazolokarboksylowego, a następnie wprowadza w pozycję 1 odpowiedni podstawnik.

Jeśli wytwarza się związek podstawiony w pozycji 5 rodnikiem alkilowym, wtedy pierwszym etapem reakcji jest wytworzenie 3(5)alkilo-3(5)-amino-4-pirazolokarbonitrylu przez zamknięcie pierścienia w reakcji wodzianu hydrazyny z nitrylem kwasu alkilidomalonowego. Dalsze wprowadzanie podstawników w pozycje 1 i 4 prowadzi się w sposób wyżej opisany.

Przykładami związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, są następujące związki:

N,N,1-trójmetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 135–137°C,
1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 190–193°C,
3-nitro-1-(4-nitrofenilo)-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 265–268°C,
N-heksylo-1-(5-nitro-2-tiazolilo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
1-(2-ketopropilo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 173–175°C,
1-(2-ftalimidoetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 263–265°C,
1-allylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 111–113°C,
1-fenyletylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 121–123°C,
1-benzylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 132–134°C,
1-[2-(4-etylobenzolloksy)etylo]-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
1-(2-benzolloksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
1-allylo-5-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
1-(2-etoksyetylo)-5-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
5-izopropilo-3-nitro-1-winylo-4-pirazolokarboksamid,
1-(2-hydroksycyklopropylometylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
1-(2-cyklooktyloetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 148–150°C,
1-(2-chloroetylo)-N,N-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 110–112°C.

1-(2-etoksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 78–80°C,
 1-(2-etylosulfonyloetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 147–149°C,
 1-(2-etoksyetylo)-N-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2-etylosulfonyloetylo)-N-hydroksy-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 3-nitro-1-propylo-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 125–127°C,
 1-(2-etoksyetylo)-N-hydroksy-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2-etylosulfonyloetylo)-N-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2-etylosulfonyloetylo)-N,N-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2-etoksyetylo)-N,N-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2-bromopentylo)-N-hydroksy-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 N-metylo-3-nitro-1-(III-rzęd.,butylo)-4-pirazolokarboksamid,
 1-(3-metylo-2-pentylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(4-hydroksybutylo)-N-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 N-butylo-1-(2-butenylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(3-hydroksycykloheksylo)-3-nitro-N-pentylo-4-pirazolokarboksamid,
 3-nitro-1-nonylo-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 60–62°C,
 1-(2-hydroksyetylo)-N,N-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 118–120°C,
 1-winylo-N,N-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2-chloroetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 128–130°C,
 1-(2-chloroetylo)-N-metylo-3-nitro-pirazolokarboksamid,
 1-(2-chloroetylo)-N-hydroksy-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2-hydroksyetylo)-N-hydroksy-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 143–145°C,
 1-(3,4-epoksybutylo)-N-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2,3-epoksypropylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid,
 1-(2-hydroksyetylo)-N-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 138–140°C,
 1,1'-(2,5-cykloheksadieno-1,4-yleno)-bis-(3-nitro-4-pirazolokarboksamid) o temperaturze topnienia 128–130°C,
 3(5)-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 224–225°C,
 1,5-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 217–220°C,
 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-5-metylo-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 86–88°C,
 1-metylo-3-nitro-4-(N-metylo)karboksamid o temperaturze topnienia 163–165°C,
 ester etylowy kwasu 3(5)-nitro-5(3)-metylo-4-pirazolokarboksylowego o temperaturze topnienia 121–123°C,
 1-winylo-3-nitro-5-metylo-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 130–133°C,
 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 153–156°C,
 1-(2,3-epoksypropylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 78–80°C,
 kwas 3(5)-nitro-4-pirazolokarboksylowy o temperaturze topnienia 221–224°C,
 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 85–87°C,
 3(5)-nitro-5(3)-metylo-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 168–170°C,
 1,5-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 107–109°C,
 1-(3-hydroksypropylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 105–108°C,
 1-(3-chloropropylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 117–119°C,
 1-izopropylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 133–135°C,
 1-(2-meto-ksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 95–97°C,
 1-(2-metylosulfonyloetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 184–186°C,
 3-nitro-1-trójfenyloetylo-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 214–216°C,
 1-(2-chloroetylo)-3-nitro-4-pirazolo-N,N-dwumetylo-karboksamid o temperaturze topnienia 110–112°C,
 3-nitro-4-(1H-tetrazol-5-ylo)-pirazoloetanol-1, o temperaturze topnienia 178–180°C,
 3(5)-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 220–223°C,
 1-(2,2-dwuetoksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 73–75°C,
 3-nitro-1-(5-nitro-2-tiazolilo)-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 207–209°C,
 1-(2-hydroksypropylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 136–138°C,
 ester metylowy kwasu 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego o temperaturze topnienia 88–90°C,
 1-metylo-3-nitro-4-pirazolo-N,N-dwumetylokarboksamid o temperaturze topnienia 135–137°C,
 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 190–192°C,
 1-etylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 62–64°C,
 1-benzylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 135–137°C,
 kwas 1-etylo-3-nitro-4-pirazolokarboksylowy o temperaturze topnienia 160–163°C,
 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 84–86°C,
 1-hydroksymetylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 89–91°C,
 1-winylo-3-nitro-4-pirazolo-N,N-dwumetylokarboksamid o temperaturze topnienia 149–151°C,
 ester metylowy kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego o temperaturze topnienia 93–95°C,
 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolo-N-metylokarboksamid o temperaturze topnienia 138–140°C,
 1-(2-etylotioetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 79–80°C,
 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolo-N,N-dwumetylokarboksamid o temperaturze topnienia 118–120°C,
 1-(2-chloroetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 117–120°C,
 5-nitro-furfurylidenuhydrazyd kwasu 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego o temperaturze topnienia 225–227°C,
 3(5)-nitro-4-pirazolo-N,N-dwumetylokarboksamid o temperaturze topnienia 192–195°C,
 1-benzylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 132–134°C,
 1-hydroksymetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 161–163°C,
 3-nitro-1-fenetylo-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 121–123°C,

1-(2-butenylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 88–90°C,
 1-propylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 125–127°C,
 3-nitro-1-(2-ftalimidoetylo)-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 263–265°C,
 1-winylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 153–155°C,
 1-(2,2-dwuetoxyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 119–121°C,
 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 148–150°C,
 1-(3-chloropropylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 75–77°C,
 1-(2-etoksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 58–60°C,
 N-(n-butylo)-1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 77–80°C,
 1-(etylosulfonyloetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 105–108°C,
 1-(cyklopropylometylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 68–70°C,
 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-N-izopropyl-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 128–130°C,
 1-nonylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 35–37°C,
 3-nitro-1-(2-propylo)-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 95–97°C,
 1-nonylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 60–62°C,
 1-(2-etylosulfonyloetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 147–149°C,
 1-cyklopropylometylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 130–131°C,
 1-(2-etoksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 78–80°C,
 1-(2-bromoetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 125–127°C,
 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-5-metylo-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 161–163°C,
 3-nitro-1-(4-nitrofenylo)-4-pirazolokarbonitryl o temperaturze topnienia 172–175°C,
 3-nitro-1-(4-nitrofenylo)-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 265–268°C,
 1-acetylo-3-nitropirazolo-4-karboksamid o temperaturze topnienia 173–175°C,
 1-(2-chloroetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 128–130°C,
 1-allylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 111–113°C,
 3-nitro-1-(5-nitro-2-tiazolylo)pirazolo-4-karboksamid o temperaturze topnienia 251–253°C,
 1-(2-bromoetylo)-3-nitropirazolo-4-karboksamid o temperaturze topnienia 135–137°C,
 1-(2-(metylotio)etylo)-3-nitropirazolo-4-karboksamid o temperaturze topnienia 131–133°C.

Skuteczność działania 3-nitropirazoli wytworzonych sposobem według wynalazku badano *in vitro* i *in vivo*. Przykładami organizmów, które zwalczano za pomocą badanych związków są: *Histomonas meleagridis*, *Trichomonas vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, bakteryjna rdza ziarna, *Vibrio coli*, *Salmonella typhosa*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Pseudomonas solanacearum*, *Escherichia coli*, *Erwinia amylovora*, *Salmonella dublin*, *Botrytis cinerea*, *Mycoplasma synoviae*, *Verticillium albo-atrum*, *Salmonella typhimuricum*, *Trypanosoma cruzi*.

Z wymienionej listy można zorientować się, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne do zwalczania mikroorganizmów infekujących zarówno zwierzęta jak i rośliny. Badania *in vivo* dotyczyły obydwu rodzajów działania.

Na przykład, 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid całkowicie zwalcza rozwój następujących mikroorganizmów w podanych stężeniach związku przeciwbakteryjnego:

	μg/ml
<i>Staphylococcus</i>	3,1
<i>Vibrio coli</i>	6,2
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	0,8
<i>Escherichia coli</i>	3,1
<i>Salmonella dublin</i>	3,1

Stwierdzono, że związki wytworzone sposobem według wynalazku charakteryzują się niską toksycznością dla zwierząt. Np. 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid zwalcza *Salmonella typhimuricum* u psów w dawkach 60 mg/kg. U myszy nie stwierdzono toksyczności przy dawkach 500 mg/kg.

Związki o działaniu chwastobójczym wykazują zdolność niszczenia chwastów przy podawaniu w dawkach niższych niż 1,12 kg/ha. Działanie chwastobójcze uzyskuje się przy stosowaniu związków 3-nitropirazolowych w sposób ogólnie znany, przez bezpośrednie działanie środkiem do opryskiwania lub środkiem w postaci stałej na rośliny lub glebę na której rośliny rosną.

Niektóre związki 3-nitropirazolowe są zdolne do zwalczania pasożytów organów wewnętrznych. Niektóre z tych związków stosowano do zwalczania *Trypanosoma cruzi* u gryzoni. 3-nitro-1-winylo-4-pirazolokarboksamid niszczy 91% *Trypanosoma cruzi* szczepu BHC/10 przy podawaniu dawek 12,5 mg/kg, w ciągu 10 dni.

Badanie aktywności przeciwko pasożytowi ptasiemu *Histomonas meleagridis* badano przez podawanie związków zainfekowanym kurczętom. W wyniku testu stwierdzono, że 3-nitro-1-fenyloetylo-4-pirazolokarboksamid zwalcza pasożyty przy dawce 0,007% w odniesieniu do pokarmu.

Poniższe przykłady ilustrują szczegółowo warunki reakcji prowadzonych sposobem według wynalazku.

P r z y k ł a d 1. Wytwarzanie 3(5)-amino-5(3)-metylo-4-pirazolokarbonitrylu.

Mieszaninę 243 g ortoocetanu trójetylu, 68 g nitrylu kwasu malonowego i 250 g bezwodnika octowego ogrzewa się w temperaturze 85–90°C w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze

145–150°C w celu oddestylowania lotnych produktów. Po oziębieniu do temperatury pokojowej mieszanina zestala się. Surowy produkt rekrytalizuje się z mieszaniny octanu i benzenu. Otrzymuje się 124,5 g 1-etoksyetylidenomalnonitrylu o temperaturze topnienia 90–92°C. 40,8 g tego produktu dodaje się porcjami do 35,4 g 85% wodzianu hydrazyny. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 1 godziny, a po oziębieniu do temperatury pokojowej dodaje do niej wody, co powoduje wytrącenie osadu. Osad odsącza się, przemywa niewielką ilością zimnej wody i krystalizuje z wody. Otrzymuje się 31 g 3(5)-amino-5(3)-metylo-4-pirazolokarbonitrylu o temperaturze topnienia 160–163°C.

Inne związki podstawione w pozycji 5 rodnikami alkilowymi otrzymuje się w sposób analogiczny.

Związek wyjściowy	Podstawnik w pozycji 5
1-etoksybutylidenomalnonitryl	rodnik propylowy
1-etoksypropylidenomalnonitryl	rodnik etylowy

Przykład II. Wytwarzanie 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitrylu.

Wytwarza się zawiesinę 64,8 g 3(5)-amino-4-pirazolokarbonitrylu w 300 ml 48% HBF₄ w temperaturze pokojowej. Zawiesinę miesza się w temperaturze –5°C i wkrapla do niej 42 g NaNO₂ w 84 ml wody w ciągu pół godziny, przy czym temperaturę mieszaniny utrzymuje się ciągle w granicach –5 do 0°C. Po zakończeniu dodawania mieszaninę miesza się w ciągu pół godziny w temperaturze –5°C, sól dwuazoniową odsącza się, przemywa najpierw 125 ml zimnego etanolu, a następnie wielokrotnie bezwodnym eterem i suszy pod obniżonym ciśnieniem nad P₂O₅. Otrzymuje się 124 g soli 3(5)-dwuazoniowo-fluoroboranowej 4-pirazolokarbonitrylu o temperaturze topnienia 104°C (z rozkładem). Sól tę dodaje się porcjami w ciągu 2 godzin, w trakcie mieszania, do mieszaniny 300 g NaNO₂, 500 ml wody i 25 g dokładnie rozdrobnionej miedzi, w temperaturze 20–25°C. Następnie mieszaninę miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 2 godzin, oziębia do temperatury 0°C i sący. Placiek filtracyjny odciśka się jak tylko możliwe do sucha i przemywa się 200 ml lodowatej wody. Następnie osad zawiesza się w 300 ml wody, oziębia na łaźni lodowej i w trakcie mieszania dodaje 60 ml 6 n kwasu solnego. Następnie do otrzymanej mieszaniny dodaje się 1 litr octanu etylu i po dokładnym wymieszaniu emulsję przesącza się przez warstwę materiału filtracyjnego. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Pozostałość odbarwia się, przekrytalizowuje z mieszaniny metanolu i wody i suszy. Otrzymuje się 67,5 g 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitrylu o temperaturze topnienia 154–156°C.

Przykład III. Wytwarzanie 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu.

Roztwór 32 g 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitrylu w 25 ml 1,2-dwumetoksyetanu wkrapla się, w trakcie mieszania, do zawiesiny 2,4 g NaOH w 25 ml 1,2-dwumetoksyetanu w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru odsącza się produkt, który suszy się pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 120°C. Otrzymuje się 36 g soli sodowej 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitrylu o temperaturze topnienia 280–282°C (z rozkładem). 32 g tego związku rozpuszcza się w 200 ml acetonitrylu i 25 g 2-bromoetanolu. Mieszaninę miesza się w temperaturze 55–60°C w ciągu 15 godzin, następnie oziębia się do temperatury pokojowej, wylewa do lodowatej wody i ekstrahuje octanem etylu. Warstwę organiczną przemywa się zimnym, nasyconym roztworem NaOH, suszy MgSO₄ i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci oleju krystalizuje się po oziębieniu i zadrapywaniu. Otrzymane kryształy przekrytalizowuje się z mieszaniny metanolu i wody i otrzymuje 20 g 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu o temperaturze topnienia 79–81°C.

Podstawniki w pozycję 1 pierścienia pirazolowego, takie jak rodnik alkilowy, alkenylov, alkinylov i cykloalkilalkilowy wprowadza się w sposób analogiczny do wyżej opisanego. Reagentami są związki, które składają się z grupy podstawionej w pozycji 1 i atomu chlorowca lub zawierają inny odpowiedni podstawnik, np. rodnik tolueno-4-sulfonowy. Niewielkie zmiany w warunkach prowadzenia poszczególnych reakcji mogą być wprowadzane przez znawcę bez większych trudności. Poniżej podano przykłady podstawników w pozycji 1 i odpowiednich substancji wyjściowych.

Reagent	Podstawnik w pozycji 1
1-bromo-2-chloroetan	2-chloroetyl
bromocykloheksan	cykloheksyl
bromocyklopropylometan	cyklopropylometyl
1-chloro-2-etylosulfonyloetan	2-etylosulfonyloetyl
1-bromo-2-etylotiopropen	2-etylotiopropyl
1-chloro-3-acetyloheksan	3-acetyloheksyl
1-bromo-4-propionylobutan	4-propionylobutyl
1-chloropropionamid	propionamid

1-bromo-3-chloro-2-pentan
jodek etylu
chlorek benzylu

3-chloro-2-pentenyl
etyl
benzyl

Sposób postępowania w celu wytworzenia pirazoli podstawionych w pozycji 1 ilustruje następujący przykład.

Przykład IV. Wytwarzanie 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu.

Do roztworu 20 g 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitrylu w 150 ml 1,2-dwumetoksyetanu dodaje się 54 g jodku metylu i 21,4 g bezwodnego K_2CO_3 . Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, mieszając. Następnie mieszaninę po ochłodzeniu sący się i przemywa osad 1,2-dwumetoksyetanem. Przesącz i ciecz z przemycia odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszcza się w octanie etylu i kolejno przemywa roztworem K_2CO_3 , nasyconym roztworem $Na_2S_2O_3$ i wodą. Następnie roztwór suszy się nad $MgSO_4$, odpędza rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a stałą pozostałość przekrystalizowuje z benzenu. Otrzymuje się 18,7 g 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu o temperaturze topnienia $85-87^\circ C$.

Przykład V. Wytwarzanie 1-(2,3-epoksypropylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu.

Mieszaninę 2,76 g 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitrylu, 14 ml epichlorohydryny i 230 mg bezwodnego K_2CO_3 utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Gorącą mieszaninę sący się i nieorganiczną stałą substancję przemywa się gorącym etanolem. Przesącz i ciecz z przemywania odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem w celu wyodrębnienia 1-(2-hydroksy-3-chloropropylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu w postaci oleju barwy pomarańczowej. Olej rozpuszcza się w 100 ml octanu etylu, dodaje 10 ml 10% NaOH i mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa zimną wodą i suszy nad $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się olej, który po oziębieniu krystalizuje. Surowy produkt odbarwia się i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i benzenu. Otrzymuje się 2 g 1-(2,3-epoksypropylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu o temperaturze topnienia $78-80^\circ C$.

Wanalogiczny sposób otrzymuje się związki podstawione w pozycji 1 rodnikami aryłowymi. Niektóre podstawniki aryłowe muszą mieć w pierścieniu grupę aktywującą, taką jak grupa nitrowa, aby atom chlorowca stał się reaktywny.

Przykład VI. Wytwarzanie 1-(4-nitrofenylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu.

Do roztworu 8 g soli sodowej 3(5)-nitro-4-pirazolokarbonitrylu (wytworzonej sposobem opisanym w przykładzie III) w 40 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się 8,4 g 4-fluoronitrobenzenu i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze $120-125^\circ C$, w ciągu 5 godzin, mieszając. Mieszaninę oziębioną do temperatury pokojowej wylewa się do 150 ml zimnej wody i otrzymaną dwufazową mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu. Warstwę organiczną przemywa się zimną wodą, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 10 g 1-(4-nitrofenylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu o temperaturze topnienia $172-175^\circ C$.

Przykłady innych podstawników aryłowych i substancje wyjściowe podano poniżej.

Reagent	Podstawnik w pozycji 1
2-bromo-(1,3,5-triazyna)	2-(1,3,5-triazynyl)
3-bromo-4-nitropyrydyna	4-nitro-3-pirydył
2-bromo-4-etylopirymidyna	4-etylo-2-pirymidynyl

Związki zawierające w podstawniku w pozycji 1 grupę acyloksylową wytwarza się w kilku etapach. Do pierścienia wprowadza się w pozycję 1 podstawnik zawierający w położeniu, w którym ma być grupa acylowa, grupę hydroksylową, a następnie postępuje się w sposób następujący.

Przykład VII. Wytwarzanie octanu 2-(4-karbomilo-3-nitropirazolo-1-ylo)etylu.

Do zawiesiny 5 g 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksyamidu w 25 ml bezwodnika octowego dodaje się w temperaturze pokojowej 5 kropli pirydyny. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 1 godziny, chłodzi do temperatury pokojowej i wylewa do 150 ml zimnej wody. Wytrącony biały osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po rekrytalizacji z metanolu otrzymuje się 4 g octanu 2-(4-karbomilo-3-nitropirazolo-1-ylo)etylu o temperaturze topnienia $139-141^\circ C$.

Przykład VIII. Wytwarzanie kwasu 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksyłowego.

Roztwór 32 g 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu i 35 g NaOH w 350 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, oziębia na łaźni lodowej i zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH 2. Wytrącony osad odsącza się, przemywa zimną wodą i rekrytalizuje z mieszaniny metanolu i wody. Otrzymuje się 32,5 g kwasu 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksyłowego o temperaturze topnienia $185-187^\circ C$.

Przykład IX. Wytwarzanie kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego.

15 g 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu dodaje się do 150 ml stężonego kwasu solnego i miesza w temperaturze 70–75°C w ciągu 10 godzin. Otrzymany roztwór odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Ze stałej pozostałości wytwarza się zawiesinę w 200 ml izopropanolu, ogrzewa ją do wrzenia, oziębia na łaźni lodowej i sączy w celu oddzielenia NH_4Cl . Przesącz odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, pozostały olej po oziębieniu krystalizuje. Surowy produkt rekrytalizuje się z mieszaniny benzenu i octanu etylu. Otrzymuje się 13,4 g kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego o temperaturze topnienia 147–149°C.

Cennymi związkami przeciwbakteryjnymi są związki podstawione w pozycji 4 grupą karboksamido. Poniżej podano przykłady ilustrujące sposób wytwarzania takich związków.

Przykład X. Wytwarzanie chlorku 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarbonylu.

Do zawiesiny 20 g kwasu 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego w 250 ml CHCl_3 dodaje się 65 g chlorku tionylu i mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostały olej krystalizuje po oziębieniu. Surowy produkt uciera się na proszek z mieszaniną eteru naftowego i eteru etylowego. Otrzymuje się 22,5 g chlorku 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarbonylu o temperaturze topnienia 68–70°C.

Przykład XI. Wytwarzanie 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu.

7 g chlorku 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarbonylu dodaje się porcjami do 50 ml stężonego NH_4OH . Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15–20 minut, odparowuje do sucha i oziębia. Otrzymany krystaliczny produkt zidentyfikowano jako 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 190–192°C.

Przykład XII. Wytwarzanie N,1-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu.

5 ml oziębionej na łaźni lodowej wody nasycza się monometyloaminą. Do otrzymanego roztworu dodaje się porcjami 2 g chlorku 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarbonylu i mieszaninę ogrzewa do momentu rozpuszczenia substancji stałych. Następnie roztwór oziębia się a wytrącony produkt rekrytalizuje z wody. Otrzymuje się 1,3 g N,1-dwumetylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu o temperaturze topnienia 163–165°C.

Tę samą reakcję stosuje się do wytwarzania innych związków karboksamidowych. Przykłady substancji wyjściowych i podstawników w pozycji 4 podano poniżej

Reagent	Podstawnik
dwumetyloamina	dwumetylokarboksamid
heksyloamina	heksylokarboksamid
3-pentyloamina	3-pentylokarboksamid
etyloamina	etylokarboksamid

Przykład XIII. Wytwarzanie estru metylowego kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego.

Do roztworu 13 g kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego w 200 ml czterowodorofuranu oziębionego na łaźni lodowej wkrapla się niewielki nadmiar eterowego roztworu dwuazometanu. Po zakończeniu wydzielania się azotu usuwa się pod obniżonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Pozostały olej krystalizuje po oziębieniu. Surowy produkt rekrytalizuje się z mieszaniny eteru i acetonu. Otrzymuje się 12 g estru metylowego kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego o temperaturze topnienia 93–95°C.

Do wytwarzania estrów można stosować również inne metody estryfikacji.

Przykład XIV. Wytwarzanie estru metylowego kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego.

Metanolowy roztwór 21,6 g kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego nasycza się chłorowodorem i odstawia na kilka godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w estrze, przemywa roztworem Na_2CO_3 i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 18 g estru metylowego kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego o temperaturze topnienia 93–95°C.

Inne estry wytwarza się w sposób analogiczny.

Reagent	Podstawnik
etanol	ester etylowy
butanol	ester butylowy
heksanol	ester heksylowy

Estry mogą służyć do wytwarzania związków z grupą karboksamidową w pozycji 4, a niektóre również wykazują aktywność biologiczną.

Przykład XV. Wytwarzanie 1-(2-hydroksyetylo)-N-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu.

4 g estru metylowego kwasu 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego rozpuszcza się w zimnej mieszaninie 25 ml absolutnego metanolu i 25 ml skroplonej metyloaminy. Roztwór przetrzymuje się w zamkniętym zbiorniku w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odpędza się lotne ciecze pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałe ciało stałe odbarwia się i rekrytalizuje z mieszaniny metanolu i izopropanolu. Otrzymuje się 2,3 g 1-(2-hydroksyetylo)-N-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu o temperaturze topnienia 138–140°C.

W powyższy sposób otrzymuje się inne związki 4-aminowe, przykłady substancji wyjściowej i podstawników podano poniżej.

Reagent	Podstawnik
dwumetyloamina	dwumetylokarboksamid
n-butyloamina	n-butylokarboksamid
izopropyloamina	izopropylokarboksamid

Przykład XVI. Wytwarzanie N-hydroksy-1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu.

Do roztworu 1,4 g chlorowodoru hydroksyloaminy w jak najmniejszej ilości metanolu dodaje się roztwór 1,6 g NaOH w metanolu. Wytrącony NaCl odsąca się, a przesącz natychmiast wkrapla, w trakcie mieszania, do roztworu 4,3 g estru metylowego kwasu 1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksylowego w metanolu w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu. Po 15 minutach mieszaninę ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem.

Stałą pozostałość rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza do wartości pH = 2 stężonym kwasem solnym i roztwór odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w metanolu i powstały NaCl odsąca się. Przesącz odparowuje się znów do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostały olej rozpuszcza się w mieszaninie benzenu i acetonu i oziębia w celu wykrystalizowania produktu. Produkt rekrytalizuje się z izopropanolu i otrzymuje 2 g N-hydroksy-1-metylo-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 143–145°C (z rozkładem).

Przykład XVII. Wytwarzanie 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu.

25 g 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu rozpuszcza się w 200 ml metanolu i dodaje 110 ml 15% H₂O₂. Następnie, w trakcie mieszania, dodaje się małymi porcjami 8,5 ml 8 n NaOH w ciągu 30 minut. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w tym czasie w temperaturze poniżej 50°C, chłodząc na zewnątrz. Następnie mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 45–50°C, chłodzi do temperatury pokojowej, pH doprowadza do wartości 8 za pomocą stężonego kwasu solnego i odpędza rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Produkt wykrystalizowany podczas odparowania odsąca się, przemywa zimną wodą, rozpuszcza w metanolu, odbarwia za pomocą węgla i rekrytalizuje. Otrzymuje się 20 g 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 148–150°C.

Przykład XVIII. Wytwarzanie 1-(2-bromometylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu.

Do zawiesiny 10 g 1-(2-hydroksyetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu w 150 ml 1,2-dwumetoksyetanu wkrapla się w trakcie mieszania, w ciągu 1 godziny 14 g PBr₃. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze 45–50°C w ciągu 10 godzin. Następnie pod obniżonym ciśnieniem, usuwa się rozpuszczalnik, a pozostałość wycmywa octanem etylu. Warstwę organiczną przemywa się wodnym roztworem NaHCO₃, następnie solanką i suszy nad bezwodnym MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem uzyskuje się ciało stałe barwy białej, które rekrytalizuje się z metanolu. Otrzymuje się 6 g 1-(2-bromoetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 135–137°C.

Przykład XIX. Wytwarzanie 3-nitro-1-winylo-4-pirazolokarboksamidu.

Zawiesinę 5 g 1-(2-bromoetylo)-3-nitro-4-pirazolokarboksamidu w 100 ml 5% roztworu Na₂CO₃ utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając, w ciągu 5 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się na łożni lodowej i zakwasza stężonym HCl do wartości pH = 2. Wytrącony produkt odsąca się, przemywa zimną wodą i rekrytalizuje z mieszaniny metanolu i wody. Otrzymuje się 2 g 3-nitro-1-winylo-4-pirazolokarboksamid o temperaturze topnienia 150–152°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się inne, podstawione w pozycji 1 rodnikiem alkenylowym, związki.

Podstawnik w pozycji 1 substancji wyjściowej	Podstawnik w pozycji 1 produktu
3-bromopropyl	allil
4-bromobutyl	krotyl

Poniżej podano przykład reakcji dwuetapowej, w której wytwarza się związki mające 2 pierścienie 3-nitropirazolowe połączone poprzez podstawnik w pozycji 1. Często prowadzi się reakcję z podstawnikiem pozycji 4 przed przyłączeniem podstawnika w pozycji 1, korzystna jest np. następująca reakcja.

Przykład XX. Wytwarzanie soli sodowej 3-nitro-4-pirazolokarboksamidu.

Do roztworu 8 g soli sodowej 3-nitro-4-pirazolokarbonitrylu w metanolu dodaje się 75 ml 15% H_2O_2 , a następnie 5 ml 6 n NaOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury $45^\circ C$, po czym chłodzi od zewnątrz tak, aby utrzymać temperaturę $45-50^\circ C$. Po zakończeniu reakcji egzotermicznej mieszaninę miesza się w temperaturze $45-50^\circ C$ w ciągu 4 godzin, oziębia i odpędza metanol pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałą ciecz oziębia się na łożni lodowej, wytworzony produkt odsacza i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 8 g soli sodowej 3-nitro-4-pirazolokarboksamidu o temperaturze topnienia powyżej $300^\circ C$.

Przykład XXI. Wytwarzanie 1,1'-(2,5-cykloheksadieno-1,4-yleno)-bis-(3-nitro-4-pirazolokarboksamidu).

Do zawiesiny 5,34 g soli sodowej 3(5)-nitro-4-pirazolokarboksamidu, wytworzonej w sposób opisany w przykładzie XX, w 100 ml acetonitrylu dodaje się 4 g bromku propargilu i 2,5 g bezwodnego Na_2CO_3 . Następnie do mieszaniny dodaje się niewielką ilość wody i całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do 500 ml wody i ekstrahuje octanem etylu. Warstwę organiczną przemywa się zimną wodą z solą i suszy nad $MgSO_4$. Rozpuszczalnik odpędza się pod obniżonym ciśnieniem, surowy produkt odbarwia się i rekrytalizuje z mieszaniny izopropanolu i metanolu. Otrzymuje się 1,8 g produktu o temperaturze topnienia $128-130^\circ C$ (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 3-nitro-4-(podstawionych)pirazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik epoksyalkilowy o 3-4 atomach węgla, atom wodoru, rodniki alkilowy o 1-10 atomach węgla, alkenylowy o 2-10 atomach węgla, alkinyłowy o 3-10 atomach węgla lub cykloalkiloalkilowy o 4-12 atomach węgla, ewentualnie dowolnie podstawione atomem chlorowca, grupą wodorotlenową, alkitio o 1-3 atomach węgla, alkilosulfonylową o 1-3 atomach węgla, alkanoilową o 1-3 atomach węgla, alkoksylową o 1-3 atomach węgla, albo grupą o wzorze 2, w którym R^2 oznacza rodnik alkilowy o 1-3 atomach węgla, albo R oznacza rodnik fenyłowy lub tiazolilowy ewentualnie podstawione grupą nitrową, R^1 oznacza atom wodoru, R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla, a R^4 oznacza rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla, z wyjątkiem przypadku, kiedy R^4 i R^3 oznaczają razem rodnik alkilowy o większej liczbie atomów węgla niż 2 lub R i R^1 mają takie znaczenie, że tworzą 1,1'-(2,5-cykloheksadieno-1,4-yleno)-bis-(3-nitro-4-pirazolokarboksamid), z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 4, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z $HBFe_4$ i otrzymaną sól dwuazoniowofluoroboranową przekształca się działaniem azotynu metalu alkalicznego w odpowiedni 3-nitro-4-pirazolokarbonitryl, który poddaje się następnie reakcji z wodorkiem, węglanem lub wodorotlenkiem metalu alkalicznego i otrzymuje się odpowiednią sól metalu alkalicznego w pozycji 1 i na sól tę działa się chlorowcopochodną grupy R o podanym wyżej znaczeniu, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 5, a następnie grupę cyjanową związku o wzorze 5 hydrolizuje się do odpowiedniej grupy karboksylanowej lub chlorowcokarbonylowej, którą poddaje się reakcji z aminą o wzorze 6, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób wytwarzania nowych 3-nitro-4-(podstawionych)pirazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodniki alkilowy o 1-10 atomach węgla, alkenylowy o 2-10 atomach węgla, alkinyłowy o 3-10 atomach lub cykloalkiloalkilowy o 4-12 atomach węgla, ewentualnie dowolnie podstawione grupą karboksamidową, keto, ftalimidową, fenyłową albo grupą o wzorze 2, w którym R^2 oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym o 1-3 atomach węgla, R^1 oznacza rodnik alkilowy o 1-3 atomach węgla, R^3 oznacza grupę aminową lub hydroksylową, a R^4 oznacza atom wodoru, z wyjątkiem przypadku, kiedy R i R^1 mają takie znaczenie, że tworzą 1,1'-(2,5-cykloheksadieno-1,4-yleno)-bis-(3-nitro-4-pirazolokarboksamid), z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 4, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z $HBFe_4$ i otrzymaną sól dwuazoniowofluoroboranową przekształca się działaniem azotynu metalu alkalicznego w odpowiedni 3-nitro-4-pirazolokarbonitryl, który poddaje się następnie reakcji z wodorkiem, węglanem lub wodoro-

tlenkiem metalu alkalicznego i otrzymuje się odpowiednią sól metalu alkalicznego w pozycji 1 i na sól tę działa się chlorowcopochodną grupy R o podanym wyżej znaczeniu, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 5, a następnie grupę cyjanową związku o wzorze 5 hydrolizuje się do odpowiedniej grupy karboksylanowej lub chlorowcokarbonylowej, którą poddaje się reakcji z aminą o wzorze 6, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie.

