

COYd 49/20



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46290

Kl. 12 p, 8/01
Kl. internat. C 07 d

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolu

Patent trwa od dnia 30 czerwca 1960 r.

Pierwszeństwo: 3 lipca 1959 r. dla zastrz. 2, 3;
23 lipca 1959 r. dla zastrz. 4;
28 lipca 1959 r. dla zastrz. 5;
20 sierpnia 1959 r. dla zastrz. 6;
14 października 1959 r. dla zastrz. 7, 8;
8 marca 1960 r. dla zastrz. 9, 10;
24 maja 1960 r. dla zastrz. 11 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych pirazolu o ogólnym wzorze 1, albo ich postaci tautomerycznych, przy czym we wzorze R_1 i R_2 oznaczają grupę alkilową, zawierającą od 1-4 atomów węgla, A oznacza nasycony łańcuch alkilenowy zawierający co najwyżej 2 atomy węgla, R_3 — wodór albo razem z R_2 — grupę etylenową, R_4 — wodór, ewentualnie podstawioną atomami chlorowca grupę alkilową, zawierającą 1-8 atomów węgla, lub ewentualnie podstawioną grupę aryłową, albo grupę aralkilową, natomiast R_5 oznacza wodór, grupę alkilową zawierającą 1-5 atomów węgla, lub też ewentualnie jedno — lub wielokrotnie podstawioną chlorowcem, albo

zawierającymi 1-4 atomów węgla grupami alkilowymi lub alkoksylowymi, monocykliczną grupę aryłową, resztę karboetoksyłową albo karboksylową, charakteryzujący się tym, że pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z zdolną do reakcji pochodną kwasową o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, natomiast Y oznacza wodór, a Z — zawierającą 1-2 atomów węgla grupę alkoksylową, albo też Y wraz z Z oznaczają razem bezpośrednie wiązanie, przy czym uzyskuje się związki o wzorze 1, a otrzymany produkt reakcji, w przypadku gdy R_5 oznacza zestryfi-

kowaną grupę kwasową, ewentualnie poddaje się zmydleniu i ewentualnie oddziela wolną grupę kwasową.

Jako pochodne hydrazynowe można stosować związki o następujących wzorach: związki o ogólnym wzorze 2a, w którym R_1' i R_2' oznaczają zawierającą 1 — 4 atomy węgla grupę alkilową i A oznacza nasycony łańcuch alkilenny zawierający najwyżej 2 atomy węgla; związki o ogólnym wzorze 4, w którym R_8 oznacza grupę metylową lub izopropylową; związki o wzorze 6, w którym R_{10} oznacza grupę metylową, etylową, izopropylową albo n-butyłową; związki o ogólnym wzorze 9, w którym R_{13} oznacza grupę alkilową, zawierającą 1 — 3 atomów węgla; oraz związki o wzorze 13, w którym R_{16} oznacza grupę metylową albo n-butyłową.

Poddawane reakcji z tymi hydrazynami pochodne kwasowe są albo estrami acyloiminowymi o wzorze 3a, w którym R_6 i R_7 oznaczają wodór, zawierającą 1 — 3 atomów węgla grupę alkilową, albo ewentualnie podstawioną chlorem grupę arylową, a X oznacza grupę alkoksylową, zawierającą 1 — 2 atomów węgla, albo następującymi nityrlami kwasu acylooctowego: nityrlami o wzorze 3b, w którym R_6 i R_7 mają te same znaczenia co we wzorze 3a; nityrlami o wzorze 5, w którym R_9 oznacza wodór albo grupę metoksylową; nityrlami o wzorach 7 i 8, w których R_{11} oznacza wodór, albo grupę alkilową, zawierającą 1-4 atomów węgla, a R_{12} — wodór albo chlor; nityrlami o ogólnym wzorze 10, w którym R_{13} oznacza grupę alkilową, zawierającą 1-3 atomów węgla, a R_{14} — wodór, chlor albo fluor; nityrlami o wzorze 11, w którym R_{15} oznacza fluorowaną, zawierającą 1-2 atomów węgla grupę alkilową, a R_{16} — wodór albo ewentualnie podstawioną fluorem grupę fenylową; nityrlami o wzorze 12, w którym R_{17} oznacza resztę butylową albo benzylową i R_{18} oznacza wodór, chlor lub fluor; nityrlami o wzorze 14, w którym R_{20} oznacza atom wodoru albo chloru; nityrlami o wzorze 15, w którym R_{21} oznacza grupę metylową, n-pentylową, n-heksylową albo n-oktylową, a R_{22} — podstawioną chlorem albo grupą metylową jedno — lub dwupodstawioną resztę fenylową.

Zgodnie z wynalazkiem nowe, w położeniu 1 podstawione przez zasadową resztę, pochodne pirazolu otrzymuje się w ten sposób, że mieszaninę pochodnej hydrazyny o wzorze 2, na przykład N-metylo-4-piperidylohydrazyny lub

duwetyloaminoetylohydrazyny i iminoestru acyloowego o wzorze 3, na przykład estru iminoetyloowego kwasu benzoiloctowego lub estru iminoetyloowego kwasu α -etylobenzoiloctowego pozostawia się w temperaturze pokojowej. W celu zakończenia reakcji mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1-2 godzin w temperaturze 100-130° i następnie jeszcze około 30 minut utrzymuje pod próżnią 12 mm Hg w tej samej temperaturze, przy czym wydziela się powstały alkohol i woda. Produkt końcowy o wzorze 1 wydziela się z mieszaniny reakcyjnej według znanych metod i oczyszcza się. Dożądanego produktu końcowego o wzorze 1 dochodzi się również w ten sposób, że roztwór pochodnej hydrazyny o wzorze 2, na przykład N-metylopiperidylo-4-hydrazyny i nityrylu kwasu acylooctowego o wzorze 4, na przykład nityrylu kwasu α -(4-chlorofenilo)-acylooctowego w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład absolutnym etanolu lub kwasie octowym, miesza się w temperaturze pokojowej i następnie ewentualnie ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oddzieleniu rozpuszczalnika, produkt końcowy izoluje się znanymi metodami na przykład przez destylację w wysokiej próżni i oczyszcza przez krystalizację.

Związki o wzorze 1, w którym R_5 oznacza COOH, można otrzymywać ze związków o wzorze 1, w których R_5 oznacza COO-Alkil, w ten sposób, że poddaje się je zmydleniu alkalicznemu w podwyższonej temperaturze. Z otrzymanych przez zmydlenie 4-karbalkoksy pochodnych pirazolu, pochodnych 4-karboksykarbazolowych można otrzymać niepodstawione w położeniu 4 pochodne pirazolu przez odszczepienie dwutlenku węgla w wysokiej próżni. Otrzymane zgodnie z wynalazkiem nowe pochodne pirazolu są w temperaturze pokojowej krystaliczne lub ciekłe i dają się destylować w wysokiej próżni bez rozkładu. Są one zasadowymi związkami, które z nieorganicznymi i organicznymi solami dają trwale, w temperaturze pokojowej krystaliczne, rozpuszczalne w wodzie sole.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne pirazolu ze względu na swe określone właściwości farmakodynamiczne nadają się w znacznej mierze do wielostronnego zastosowania jako środki lecznicze, ponieważ posiadają szeroki zakres działania. Działają one przy małej toksyczności przeciwzapalnie, przeciwbólowo, przeciwgorączkowo, adrenolitycznie, zwiększając podatność na narkozę, obniżają go-

raczkę i posiadają w szczególności specyficzne działanie przeciwrheumatyczne. Prócz tego kilka z tych związków odznacza się godnym uwagi działaniem hamującym wobec serotoniny.

Przy badaniu działania antyflogistycznego (przeciwzapalnego) obrzęków formalinowych na łapach szczurzych przy podawaniu środków podskórnym, na przykład:

I. 1-(N-izopropylpiperidyl-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazolu

II. 1-(N-butylopirolidyl-3')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazolu

III. 1-(N-metylopiperidyl-4')-3-izopropyl-4-fenyl-5-aminopirazolu

osiąga się następujące przeciętne zmniejszenie obrzęku formalinowego (tablica I):

tablica I

Sub- stancja	Przeciętne zmniejszenie obrzęku formalinowego w %					
	2mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	50mg/kg	100mg/kg
I	-10,9	-19,9	-20,1	-19,2	-23,7	-22,4
II		-12,1	-19,3			
III		-7,6	-23,6	-21,2	-21,5	-21,9

Przy badaniu działania znieczulającego za pomocą próby reagowania na ciepło u myszy, przeciętne przedłużenie czasu reakcji wynosi po 30-90 minutach po podaniu podskórnym 50 mg/kg dla IV, 1-(N-metylopiperidyl-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazolu — 24%, a dla V. 1-(N-metylopiperidyl-4')-3-n-butylo-4-fenyl-5-aminopirazolu 45%.

Działanie przeciwożarączkowe u gorączkujących szczurów zaznacza się szczególnie dla VI. 1-(N-izopropyl-4'-piperidyl-4')-3-metylo-4-(4'-fluorofenyl)-5-aminopirazolu i dla VII.

1-(N-metylopiperidyl-4')-3-trójkfluorometylc-4-(4'-fluorofenyl)-5-aminopirazolu w ten sposób, że dawka 2-5 mg/kg, podana dożylnie, powoduje obniżenie temperatury co najmniej o 0,7°C.

Działanie adrenolityczne VIII. 1-(N-metylopiperidyl-4')-3-n-butylo-4-(4'-chlorofenyl)-5-aminopirazolu na izolowanym pęcherzyku nasienym świnki morskiej jest tylko 6 razy słabsze niż przy dwuwodorogotaminie, najlepiej znanym leku adrenolitycznym.

Bardzo dobre działanie zwiększające podatność na narkozę wykazuje IV. 1-(N-metylopiperidyl-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol, który przy podskórnym wstrzykiwaniu 41 mg/kg myszom powoduje w 50% doświadczeń to, że podana następnie podprogowa dawka pentotalu

proceedzi do narkozy utrzymującej się co najmniej 2 minuty.

W związku z obniżaniem temperatury substancja IV wykazuje również wypróbowane działanie. Jak wskazuje tablica II związek ten podawany dożylnie w dawkach 5—20 mg/kg obniża wyraźnie mierzoną w odbycie temperaturę gorączkujących szczurów.

tablica II

Przeciętny spadek temperatury mierzonej w odbycie u gorączkujących szczurów po 50—70 minutach po podaniu dożylnym IV. 1-(N-metylopiperidyl-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazolu

Dawka	Przeciętne obniżenie temperatury
20 mg/kg	—3,2°
10 mg/kg	—2,6°
5 mg/kg	—0,8°

Zmniejszanie się obrzęków serotoninowych na łapach u szczurów po podawaniu podskórnym VIII. 1-(N-metylopiperidyl-4')-3-n-butylo-4-(4'-chlorofenyl)-5-aminopirazolu podaje następująca tablica III:

tablica III

Sub- stancja	Zmniejszenie obrzęku serotoninowego po podskórnym podawaniu				
	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg
VIII	5,6%	21,3%	36,1%	44,7%	50,8%

Ponieważ nowe pochodne pirazolu bardzo łatwo przechodzą w rozpuszczalne w wodzie sole pod działaniem kwasów nieorganicznych i organicznych, terapia dysponuje pochodnymi pirazolu, które odznaczają się szczególnie dobrą przyswajalnością tak, że mogą być również podawane doustnie, na przykład w postaci tabletek. Dalej dzięki temu staje się szczególnie proste utrzymywanie stężonych roztworów, które w licznych przypadkach pokrewnej terapii uderzeniowej są niezbędne. Ponadto otrzymane sposobem według wynalazku pochodne pirazolu, mogą być również używane jako produkty przejściowe do otrzymywania leków.

Stosowane jako materiały wyjściowe pochodne hydrazyny o wzorze II otrzymuje się według podanych w belgijskich opisach patentowych nr 553994 i 585919. Stosowane jako substancje wyjściowe nitryle kwasu acylooctowego o wzorze 4, o ile dotychczas nie są znane, otrzymuje się znanymi metodami w ten sposób, że na przykład podstawiony chlorem lub

fluoretn w położeniu 4 cyjanek benzylu łączy się w obecności alkalicznego środka kondensującego z kwasem trójfluorooctowym, kwasem fenyl-octowym, kwasem izomasłowym lub estrami kwasu walerianowego.

W niżej podanych przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając zakresu wynalazku, podaje się wszystkie dane temperaturowe w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia są niekorygowane.

Przykład I. 1-(N-metylopiperydylo-4')-4-karboetoksy-5-aminopirazol.

Roztwór 17 g estru etylowego kwasu α -etoksymetylenocyjanooctowego i 12,8 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 100 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Następnie rozpuszczalnik oddziela się pod próżnią i pozostałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-4'-karboetoksy-5-aminopirazol przedystylowuje w temperaturze 165–166° przy ciśnieniu 0,008 mm Hg i krzepnie w odbieralniku z wydzielaniem kryształów. Związek przekrystalizowuje się z mieszaniny benzen/eter naftowy; topnieje w temperaturze 125–126°.

Przykład II. 1-(N-metylopiperydylo-4')-4-karboksy-5-aminopirazol.

5,0 g 1-(N-metylopiperydylo-4')-4-karboetoksy-5-aminopirazolu w 50 ml wodnego roztworu 2n lugu sodowego ogrzewa się 2 godziny pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 120°. Po ochłodzeniu roztwór reakcyjny traktuje się stężonym kwasem solnym aż do silnie kwaśnej reakcji wobec czerwieni kongo i następnie zagęszcza się w próżni do małej objętości. Wytrącający się chlorek sodowy odsąca się, prześącz odprowadzając w próżni do suchości i pozostałość krystalizuje z etanolu po krótkim suszeniu nad pięciotlenkiem fosforu. Dwuchlorowodorek 1-(N-metylopiperydylo-4')-4-karboksy-5-aminopirazolu topnieje w temperaturze 171–173° (z rozkładem).

Przykład III. 1-(N-metylopiperydylo-4')-5-aminopirazol.

Dwuchlorowodorek 1-(N-metylopiperydylo-4')-4-karboksy-5-aminopirazolu suszy się pod próżnią w temperaturze 110°, przy czym powstaje przy odszczepieniu dwutlenku węgla dwuchlorowodorek 1-(N-metylopiperydylo-4')-5-aminopirazolu, który pozostawiony na powietrzu pochłania natychmiast 1 mol wody krystalizacyj-

nej. Dla otrzymania wolnej zasady sporządza się zawiesinę dwuchlorowodoru w chloroformie i wytrząsa z nasyconym wodnym roztworem sody. Po wysuszeniu roztworu chloroformowego nad siarczanem magnezu chloroform oddziela się pod próżnią i pozostałość 1-(N-metylopiperydylo-4')-5-aminopirazol przekrystalizowuje z benzenu. Temperatura topnienia 130–131°.

Przykład IV. 1-(N-n-butylopiperydylo-4')-4-karboetoksy-5-aminopirazol.

10,8 g estru etylowego kwasu α -etoksymetylenocyjanooctowego kondensuje się jak opisano w przykładzie I z 11,0 g N-n-butylopiperydylo-4-hydrazyny w 100 ml etanolu. Po oddzieleniu rozpuszczalnika w próżni pozostałość destyluje się, przy czym 1-(N-n-butylopiperydylo-4')-4-karboetoksy-5-aminopirazol przeddestylowuje w temperaturze 205–211° przy 0,05 mm Hg i krzepnie w odbieralniku z wydzielaniem kryształów. Temperatura topnienia 108–109° (z heksanu).

Przykład V. 1-(N-n-butylopiperydylo-4')-5-aminopirazol.

Otrzymany sposobem z przykładu IV 1-(N-n-butylopiperydylo-4')-4-karboetoksy-5-aminopirazol, poddaje się jak w przykładach II i III zmydleniu i odkarboksyłowaniu. Otrzymany dwuchlorowodorek 1-(N-n-butylopiperydylo-4')-5-aminopirazolu topnieje po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanol/eter w temperaturze 135–138° (hygroskopijny).

Przykład VI 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenilo-5-aminopirazol.

Mieszaninę 6,4 g estru iminoetylowego kwasu benzilooctowego i 4,3 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny ogrzewa się godzinę w temperaturze 100° i godzinę w temperaturze 130°, po czym utrzymuje się jeszcze 1/2 godziny w tej temperaturze pod próżnią (12 mm Hg). Po ochłodzeniu zakrzepły produkt reakcji uciera się z eterem i przekrystalizowuje się z mieszaniny benzen/eter naftowy. Temperatura topnienia 104–105°.

Przykład VII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenilo-4-metylo-5-aminopirazol.

Mieszaninę 10,0 g estru iminoetylowego kwasu α -metylobenzilooctowego i 6,5 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny pozostawia się na 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, następnie ogrzewa 2 godziny w temperaturze 130° i w dalszym ciągu jeszcze 1/2 godziny utrzymuje w tej temperaturze pod próżnią (12 mm Hg). Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną uciera się

z eterem naftowym i przekrystalizowuje się z mieszaniny eter/eter naftowy. Temperatura topnienia 99°.

Przykład VIII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-etylo-5-aminopirazol.

Wychodząc z 8,9 g estru iminoetylowego kwasu α -etylobenzoilooctowego i 6,1 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie VII, 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-etylo-5-aminopirazol. Temperatura topnienia 101—102° (z mieszaniny eter/eter naftowy).

Przykład IX. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-n-propyl-5-aminopirazol.

Wychodząc z 16,9 g estru iminoetylowego kwasu α -n-propyl-benzoilooctowego i 9,6 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie VII, 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-fenyl-4-n-propyl-5-aminopirazol. Temperatura wrzenia surowego produktu 180—188° /0,02 mm Hg; temperatura topnienia 87—88° (z mieszaniny eter/eter naftowy).

Przykład X. 1-(1'-dwuetyloaminoetylo-2')-3-fenyl-5-aminopirazol.

Wychodząc z 8,3 g estru iminoetylowego kwasu benzoilooctowego i 5,8 g β -dwuetyloaminoetylhydrazyny otrzymuje się według sposobu opisanego w przykładzie VII 1-(1'-dwuetyloaminoetylo-2')-3-fenyl-5-aminopirazol. Produkt surwy wrze w temperaturze 180—190° /0,8 mm Hg i krzepnie w odbieralniku z wydzieleniem kryształów. Temperatura topnienia 115° (z benzenu).

Przykład XI. 1-(N-metylopirolidyl-3')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

Roztwór 5,4 g N-metylopirolidyl-3-hydrazyny i 7,5 g nitrylu kwasu α -fenylacetylooctowego w 70 ml absolutnego etanolu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość frakcjonuje w próżni, przy czym 1-(N-metylopirolidyl-3')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol przechodzi pod ciśnieniem 0,04 mm Hg w temperaturze 165—173° i krzepnie w odbieralniku. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny eter/eter naftowy związek topnieje w temperaturze 100—102°.

Przykład XII. 1-(N-etylopirolidyl-3')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

5,6 g N-etylopirolidyl-3-hydrazyny i 6,9 g nitrylu kwasu α -fenylacetylooctowego w 70 ml

absolutnego etanolu kondensuje się w sposób opisany w przykładzie XI. Otrzymany związek wrze w temperaturze 163—166° (0,07 mm Hg) i krzepnie w odbieralniku. Czysta substancja topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny eter/eter naftowy, w temperaturze 100—103°.

Przykład XIII. 1-(N-izopropylpirolidyl-3')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

6,8 g N-izopropylpirolidyl-3-hydrazyny i 7,6 g nitrylu kwasu α -fenylacetylooctowego w 70 ml absolutnego etanolu kondensuje się w sposób opisany w przykładzie XI. Otrzymany związek wrze w temperaturze 180—188° (0,02 mm Hg) i krzepnie w odbieralniku z wydzieleniem kryształów. Czysta substancja topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny eter/eter naftowy, w temperaturze 117—120°.

Przykład XIV. 1-(N-butylopirolidyl-3')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

Roztwór 14,8 g N-butylopirolidyl-3-hydrazyny i 15,0 g nitrylu kwasu α -fenylacetylooctowego w 200 ml absolutnego etanolu ogrzewa się do wrzenia, w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 55° i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Po oddzieleniu przedgonu, pozostałość po destylacji ochładza się i krystalizuje ją trzykrotnie z mieszaniny eter/eter naftowy. Czysty 1-(N-butylopirolidyl-3')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol topnieje bez rozkładu w temperaturze 109—111°.

Przykład XV. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

Roztwór 31,8 g nitrylu kwasu α -fenylacetylooctowego i 25,8 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 200 ml absolutnego etanolu pozostawia się na 1 godzinę w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Następnie etanol oddestylowuje się w próżni i oleistą pozostałość frakcjonuje w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol prze-destylowuje się w temperaturze 168—181° przy 0,05 mm Hg. Produkt krystalizuje z metanolu. Na powietrzu pochłania on wodę krystalizacyjną i topnieje w temperaturze 141—143°.

Przez traktowanie metanolego roztworu 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazolu równoważnikowymi ilościami metanolewymi roztworów kwasu solnego, kwasu

szczawowego, D-winowego i maleinowego otrzymuje się odpowiednie sole, które po zwykłej obróbce otrzymuje się w stanie krystalicznym.

Dwuchlorowodorek, temperatura topnienia 281–284° (rozkład z mieszaniny metanol/eter).

Winian, temperatura topnienia 209–211° (rozkład) z metanolu. Dwumaleinian, temperatura topnienia 144–146°, z mieszaniny metanol/eter.

Szczawian, temperatura topnienia 134–137° (rozkład) z mieszaniny metanol/eter (hygroscopijny).

Przykład XVI. 1-(N-n-butylopiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

Kondensuje się jak opisano w przykładzie XV — 10,4 g nitrilu kwasu α -fenyloacetylooctowego z 11,3 g N-n-butylopiperydylo-4-hydrazyny w 70 ml absolutnego etanolu. Produkt reakcji po oddzieleniu rozpuszczalnika destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-n-butylopiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze 180–200° przy 0,05 mm Hg i krzepnie w odbieralniku na twardą masę. Przez ucieranie z metanolem krystalizuje pochodną pirazolu, która topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu z absolutnego metanolu w temperaturze 109–111°.

Przykład XVII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(4'-chlorofenyl)-5-aminopirazol.

Roztwór 7,8 g nitrilu kwasu α -(4-chlorofenyl)-acetylooctowego i 5,2 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 45 ml absolutnego etanolu pozostawia się na godzinę w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa dwie godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się etanol i pozostałość frakcjonuje w wysokiej próżni. Frakcja przechodząca przy 0,1 mm Hg w temperaturze 166–174° (6,4 g) krystalizuje z octanu etylu. Przez dalszą frakcjonowaną krystalizację z octanu etylu oddziela się czysty 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(4'-chlorofenyl)-5-aminopirazol, o temperaturze topnienia 111–113°, od powstającej jako produkt uboczny 1-(N-metylopiperydylo-4')-2-acetylohydrazyny.

Przykład XVIII. 1-(1'-dwuetyloaminoetylo-2')-2-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

5,8 g β -dwuetyloaminoetylohydrazyny kondensuje się jak opisano w przykładzie XV z 7,0 g nitrilu kwasu α -fenyloacetylooctowego w 40 ml absolutnego etanolu. Produkt reakcji po oddzieleniu rozpuszczalnika destyluje się w wysokiej

próżni, przy czym związek przechodzi pod ciśnieniem 0,9 mm Hg w temperaturze łaźni powietrznej 155–170°. Powtórna destylacja zachodzi w temperaturze wrzenia 160–184°/0,8 mm Hg. Przez dodatek równoważnikowych ilości metanolowego roztworu kwasu szczawowego do roztworu pochodnej pirazolu w metanolu otrzymuje się kwaśny szczawian, który krystalizuje z 2 mólami wody krystalizacyjnej i topnieje w temperaturze 126–127°.

Przykład XIX. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(4'-metoksyfenyl)-5-aminopirazol.

9,5 g nitrilu kwasu α -(4-metoksyfenyl)-acetylooctowego kondensuje się jak opisano w przykładzie XV z 6,5 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 70 ml absolutnego etanolu. Produkt reakcji po oddzieleniu rozpuszczalnika destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(4'-metoksyfenyl)-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze 151–160° przy ciśnieniu 0,05 mm Hg. Destylat krystalizuje przy ucieraniu z octanem etylu i topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu z tego samego rozpuszczalnika, w temperaturze 109–111°. Pozostawiony na powietrzu związek pochłania natychmiast 1 mol wody krystalizacyjnej.

Przykład XX. 1-(N-izopropylpiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

4,3 g nitrilu kwasu α -fenyloacetylooctowego kondensuje się jak opisano w przykładzie XV z 4,2 g N-izopropylpiperydylo-4-hydrazyny w 30 ml absolutnego etanolu. Produkt reakcji po oddzieleniu rozpuszczalnika destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-izopropylpiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze 152–160° przy 0,01 mm Hg i krzepnie w odbieralniku z wydzieleniem kryształów. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z heksanu, związek topnieje w temperaturze 109–111°.

Przykład XXI. 1-(N-metylopiperydylo-4')-4-fenyl-5-aminopirazol.

3,6 g cyjanku α -formylobenzylu kondensuje się jak opisano w przykładzie XV z 3,0 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 30 ml absolutnego etanolu. Po oddzieleniu rozpuszczalnika krystaliczną pozostałość 1-(N-metylopiperydylo-4')-4-fenyl-5-aminopirazol przekrystalizowuje się dwukrotnie z octanu etylu. Temperatura topnienia 140–141°.

Przykład XXII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-etylo-4-fenylo-5-aminopirazol.

Do roztworu 7,6 g cyjanku α -propionylbenzylu w 15 ml estru octowego wkrapla się mieszając roztwór 5,7 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 5 ml lodowatego kwasu octowego tak, aby temperatura nie przekraczała 55°. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i następnie kwas octowy lodowaty oddestylowuje w próżni, w temperaturze 40–50°. Pozostałość roztwarza się w małej ilości wody. Wodny roztwór alkalinizuje się węglanem sodowym i po wysyceniu wyklóca z ogólną ilością 250 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddziela się w próżni, pozostałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-etylo-4-fenylo-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze 185–193°, przy 0,03 mm Hg i krzepnie w odbieralniku z wydzieleniem kryształów. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny toluen/eter naftowy związek topnieje w temperaturze 91–93°.

Przykład XXIII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-izopropilo-4-fenylo-5-aminopirazol.

7,5 g cyjanku α -izobutyrylobenzylu kondensuje się z 5,2 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 20 ml lodowatego kwasu octowego i postępuje się dalej jak opisano w przykładzie XXII. Pozostałość po oddzieleniu rozpuszczalnika destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-izopropilo-4-fenylo-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze 150–155° przy 0,1 mm Hg, pod postacią żółtego oleju i krzepnie w odbieralniku z wydzieleniem kryształów. Po przekrystalizowaniu z toluenu i mieszaniny toluen/eter naftowy 5-aminopirazolowa pochodna topnieje w temperaturze 123–125°.

Przykład XXIV. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-butylo-4-fenylo-5-aminopirazol.

10,0 g cyjanku α -waleroilobenzylu kondensuje się z 6,5 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 25 ml lodowatego kwasu octowego i postępuje się dalej, jak opisano w przykładzie XXII. Pozostałość po oddzieleniu benzenu destyluje w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-butylo-4-fenylo-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze 165–170° przy 0,1 mm Hg, w postaci gęstego, żółtego oleju. Związek roztwarza się w nasyconym wodą toluenie, przy czym pochodna 5-aminopirazolu wytrąca

się jako krystaliczny wodzian. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzen/eter naftowy wodzian topnieje w temperaturze 105–107°.

Przykład XXV. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-butylo-4-(4"-chlorofenylo)-5-aminopirazol.

Do roztworu 11,8 g cyjanku α -waleroilo-4-chlorobenzylu w 25 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 6,5 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 5 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura reakcji nie przekracza 55°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie lodowaty kwas octowy oddestylowuje w próżni, w temperaturze 40–50°. Pozostałość roztwarza się w 100 ml wody, roztwór wodny alkalinizuje węglanem sodowym i po nasyceniu ekstrahuje ogólną ilością 350 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu oddziela się benzen w próżni i pozostałość frakcjonuje w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-butylo-4-(4"-chlorofenylo)-5-aminopirazol predestylowuje w temperaturze 195–205° przy 0,05 mm Hg, w postaci gęstego, ciekłego żółtego oleju i krzepnie w odbieralniku w postaci zeszkłonej. Po przekrystalizowaniu z heksanu pochodna aminopirazolu topnieje w temperaturze 93–95°.

Przykład XXVI. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-propilo-4-fenylo-5-aminopirazol.

Analogicznie jak w przykładzie XXII, 15,0 g cyjanku α -butyrylobenzylu kondensuje się z 10,4 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 40 ml lodowatego kwasu octowego. Pozostałość po oddzieleniu benzenu destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-propilo-4-fenylo-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze 170–181° przy 0,03 mm Hg, w postaci gęstego, ciekłego, żółtawego oleju i krzepnie w odbieralniku z wydzieleniem kryształów. Temperatura topnienia 78–79° (z mieszaniny kwas octowy/eter naftowy).

Przykład XXVII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(4"-fluorofenylo)-5-aminopirazol

8,9 g nitrylu kwasu α -(4-fluorofenylo)-acetyloctowego kondensuje się z 6,5 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 27 ml lodowatego kwasu octowego i postępuje dalej jak w przykładzie XXII. Pozostałość po oddzieleniu benzenu destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(4"-fluorofenylo)-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze

rze 180–183° przy 0,05 mm Hg, pod postacią gęstego, ciekłego, żółtawego oleju, który krzepnie w odbieralniku na twardą masę. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z benzenu pochodna 5-aminopirazolu topnieje w temperaturze 117–119°.

Przykład XXVIII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-benzyl-4-fenyl-5-aminopirazol.

9,4 g cyjanku α -(fenyloacetylo)-benzylu kondensuje się z 5,6 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 33 ml lodowatego kwasu octowego i postępuje dalej jak opisano w przykładzie XXII. Pozostałość po oddzieleniu benzenu destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-benzyl-4-fenyl-5-aminopirazol przedestylowuje w temperaturze pomiędzy 201–210° przy 0,1 mm Hg i krzepnie w odbieralniku na szklistą masę. Przez traktowanie etanolowego roztworu tej zasady pirazolowej obliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu maleinowego w stosunku molowym 1:2 i dodawanie w dalszym ciągu eteru wytrąca się krystaliczny maleinian. Temperatura topnienia 144–145°, po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu.

Przykład XXIX. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-benzyl-4-(4'-chlorofenyl)-5-aminopirazol.

5,4 g cyjanku α -(fenyloacetylo)-4-chlorobenzylu kondensuje się z 2,6 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 123 ml lodowatego kwasu octowego i postępuje dalej jak opisano w przykładzie XXII. Pozostałość po oddzieleniu benzenu destyluje się w wysokiej próżni, przy czym pochodna 5-aminopirazolu przedestylowuje w temperaturze 190–210° przy 0,06 mm Hg.

Przez traktowanie etanolowego roztworu 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-benzyl-4-(4'-chlorofenyl)-5-aminopirazolu etanolowym roztworem kwasu maleinowego w stosunku molowym 1:2 otrzymuje się dwumaleinian. Przez dodatek eteru sól krystalizuje i topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol/eter w temperaturze 108–110°.

Przykład XXX. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-butyl-4-(4'-fluorofenyl)-5-aminopirazol. Analogicznie jak opisano w wyżej przytoczonym przykładzie, otrzymuje się z 11,0 g cyjanku α -walerioilo-4-fluorobenzylu i 6,45 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 58 ml lodowatego kwasu octowego pochodną 5-aminopirazolu. Temperatura wrzenia surowego produktu: 160–180° /0,03 mm Hg (gęsty, ciekły, żółty olej). Przy ucieraniu z benzenem krystalizuje pochodna pirazolu. Temperatura topnienia 82–84°.

Stosowany jako materiał wyjściowy cyjanek α -walerioilo-4-fluorobenzylu (temperatura wrzenia 138–141° /0,1 mm Hg) otrzymuje się w ten sposób, że cyjanek 4-fluorobenzylu łączy się w obecności etylanu sodowego w etanolu z estrem etylowym kwasu walerianowego.

Przykład XXXI. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol.

Do ogrzanego do temperatury 40° roztworu 6,2 g nitrylu kwasu α -fenyloacetylooctowego w 10 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 5,2 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 4 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura nie przekraczała 55°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i następnie octan etylu oddestylowuje się w próżni w temperaturze 40°. Pozostałość roztwarza się w małej ilości wody, wodny roztwór alkalizuje się, nasycą węglanem sodowym i wytrząsa wielokrotnie z chloroformem. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu oddziela się chloroform w próżni, pozostałość 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-fenyl-5-aminopirazol przekrystalizowuje się z benzenu i następnie z metanolu. Po przyłączeniu 1 mola wody krystalizacyjnej, związek topnieje w temperaturze 141–142°.

Przykład XXXII. 1-(N-izopropylpiperydylo-4')-3-metylo-4-(4'-fluorofenyl)-5-aminopirazol.

7,2 g nitrylu kwasu α -(4-fluorofenyl)-acetylooctowego kondensuje się z 6,4 g N-izopropylpiperydylo-4-hydrazyny w 22 ml lodowatego kwasu octowego i dalej postępuje się tak jak opisano w przykładzie XXXI. Po oddzieleniu lodowatego kwasu octowego w próżni w temperaturze 40–50° pozostałość roztwarza się w 120 ml wody, roztwór wodny alkalizuje się, nasycą węglanem sodowym i wytrząsa z ogólną ilością 220 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddziela się w próżni i krystaliczną pozostałość 1-(N-izopropylpiperydylo-4')-3-metylo-4-(4'-fluorofenyl)-5-aminopirazol przekrystalizowuje się dwukrotnie z mieszaniny benzen/eter naftowy. Temperatura topnienia 120–122°.

Przykład XXXIII. 1-(N-izopropylpiperydylo-4')-3-metylo-4-(4'-chlorofenyl)-5-aminopirazol.

12,1 g nitrylu kwasu α -(4-chlorofenyl)-acetylooctowego kondensuje się z 9,8 g N-izopropylpi-

petydylo-4-hydrazyny w 47 ml lodowatego kwasu octowego i postępuje się dalej jak opisano w przykładzie XXXII. Temperatura topnienia 128–130° (z benzenu).

Przykład XXXIV. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-benzyl-4-(4"-fluorofenyl)-5-aminopirazol.

5,1 g cyjanku α -(fenyloacetylo)-4-fluorobenzylu kondensuje się z 2,6 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 78 ml lodowatego kwasu octowego i postępuje dalej w sposób opisany w przykładzie XXXI i XXXII. Temperatura topnienia 125–127° (z benzenu).

Stosowany jako materiał wyjściowy cyjanek α -(fenyloacetylo)-4-fluorobenzylu (temperatura topnienia 105–107°), otrzymuje się przez reakcję cyjanku 4-fluorobenzylu w obecności etylanu sodowego w etanolu z estrem etylowym kwasu fenylloctowego.

Przykład XXXV. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3,4-dwufenyl-5-aminopirazol.

Do roztworu 8,3 cyjanku α -benzoiłobenzylu w 15 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 5,2 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 5 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura nie przekraczała 55°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i następnie kwas octowy lodowaty oddestylowuje w próżni w temperaturze około 50°. Pozostałość rozwarza się w 100 ml wody, wodny roztwór alkaliczuje się, nasycza węglanem sodowym i wyklóca z ogólną ilością 230 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddestylowuje się w próżni i stałą pozostałość przekształca z benzenu. Temperatura topnienia 108–110°. Następnie poddaje się chromatografowaniu na tlenku glinowym, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3,4-dwufenyl-5-aminopirazol eluuje się za pomocą mieszaniny rozpuszczalników benzen/chloroform (1:4). Po ponownym przekształcaniu z mieszaniny benzen/eter naftowy pochodna aminopirazolu topnieje w temperaturze 162–164°.

Przykład XXXVI. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-izopropyl-4-(4"-chlorofenyl)-5-aminopirazol.

Do roztworu 8,9 g cyjanku α -izobutyrylo-4-chlorobenzylu w 20 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 5,2 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 5 ml lodowatego

kwasu octowego tak, żeby temperatura nie przekraczała 55°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie kwas octowy lodowaty oddestylowuje się w próżni w temperaturze 40–45°. Pozostałość rozwarza się w 120 ml wody, roztwór wodny alkaliczuje, nasycza węglanem sodowym i ekstrahuje ogólną ilością 350 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddestylowuje się częściowo w próżni, przy czym wytrąca się krystaliczny osad. Osad odsacza się, przesącza odparowuje w próżni do suchości i oczyszcza półkrystaliczną pozostałość na tlenku glinowym. Po przekształcaniu z mieszaniny benzen/eter naftowy 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-izopropyl-4-(4"-chlorofenyl)-5-aminopirazol topnieje w temperaturze 119–120°. Stosowany jako materiał wyjściowy cyjanek α -izobutyrylo-4-chlorobenzylu otrzymuje się przez reakcję cyjanku 4-chlorobenzylu w obecności etylanu sodowego w etanolu z estrem etylowym kwasu izomasłowego. Temperatura topnienia 64–65°, z mieszaniny benzen/eter naftowy.

Przykład XXXVII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-trójfluorometylo-4-(4"-fluorofenyl)-5-aminopirazol.

Do roztworu 11,6 g cyjanku α -trójfluoroacetylo-4-fluorobenzylu w 25 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 6,5 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 7 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura nie przekraczała 45°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i następnie lodowaty kwas octowy oddestylowuje się w próżni w temperaturze 40–50°. Pozostałość rozwarza się w 200 ml wody, roztwór wodny alkaliczuje, nasycza węglanem sodowym i wyklóca z ogólną ilością 300 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddziela się w próżni i pozostałość frakcjonuje w wysokiej próżni, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-trójfluorometylo-4-(4"-fluorofenyl)-5-aminopirazol przechodzi w temperaturze 181–190° przy 0,08 mm Hg w postaci gęstego, ciekłego, żółtawego oleju i krzepnie w odbieralniku na szklistą masę.

W celu otrzymania chlorowodoru, pochodna aminopirazolu rozwarza się w nadmiarze wodnego roztworu 2n kwasu solnego i roztwór odparowuje do suchości. Po dwukrotnym przekry-

stalizowaniu pozostałości z etanolu chlorowodorek 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-trójfлуorometylo-4-(4"-fluorofenilo)-5-aminopirazolu topnieje w temperaturze 241—243°.

Stosowany jako materiał wyjściowy cyjanek α -trójfлуoroacetylo-4-fluorobenzylu otrzymuje się przez reakcję cyjanku 4-fluorobenzylu z estrem etylowym kwasu trójfлуorooctowego w obecności etylanu sodowego. Temperatura wrzenia 98—100°/0,08 mm Hg. Temperatura topnienia 73—75°.

Przykład XXXVIII. 1-(N-n-butylopiperydylo-4')-3-trójfлуorometylo-4-fenilo-5-aminopirazol.

Analogicznie jak opisano w przykładzie XXXVII otrzymuje się z 3,11 g nitylu kwasu α -fenylotrójfлуorooctowego i 2,5 g N-n-butylopiperydylo-4-hydrazyny w 13 ml lodowatego kwasu octowego pochodną 5-aminopirazolu. Temperatura wrzenia surowego produktu: 189—191°/0,03 mm Hg (lepki, ciemnożółty olej). Związek poddaje się krystalizacji. Temperatura topnienia 79—81°, z mieszaniny benzen/eter naftowy.

Przykład XXXIX. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-trójfлуorometylo-4-fenilo-5-aminopirazol.

Do roztworu 16,8 g nitylu kwasu α -fenylotrójfлуorooctowego w 35 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 11,65 g N-metylopiperydylohydrazyny w 15 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura reakcji nie przekracza 55°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie lodowaty kwas octowy oddestylowuje się w próżni w temperaturze 40—50°. Pozostałość roztwarza się w 150 ml wody, roztwór wodny alkalinizuje, nasycy węglanem sodowym i wyklóca z ogólną ilością 450 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddestylowuje się w próżni i krystaliczną pozostałość przekrystalizuje się z octanu etylu. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-trójfлуorometylo-4-fenilo-5-aminopirazol topnieje w temperaturze 108—109°.

Przykład XL. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-trójfлуorometylo-4-(4"-chlorofenilo)-5-aminopirazol.

Do roztworu 8,2 g cyjanku α -trójfлуoroacetylo-4-chlorobenzylu w 20 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 4,3 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 5 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura nie przekraczała 45°. W dalszym ciągu miesza-

nię reakcyjną miesza się jeszcze raz 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie lodowaty kwas octowy oddestylowuje się w próżni. Pozostałość roztwarza się w 80 ml wody, roztwór wodny alkalinizuje się, nasycy węglanem sodowym i wyklóca z ogólną ilością 300 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddziela się w próżni i pozostałość chromatografuje na tlenku glinowym, przy czym 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-trójfлуorometylo-4-(4"-chlorofenilo)-5-aminopirazol eluuje się mieszaniną rozpuszczalników benzen/chloroform (1:1). Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzen/eter naftowy pochodna 5-aminopirazolu topnieje w temperaturze 106—108°.

Stosowany jako materiał wyjściowy cyjanek α -trójfлуoroacetylo-4-chlorobenzylu (temperatura wrzenia 124—126°) 0,1 mm Hg otrzymuje się przez reakcję cyjanku 4-chlorobenzylu z estrem etylowym kwasu trójfлуorooctowego w obecności etylanu sodowego.

Przykład XLI. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(4"-tolilo)-5-aminopirazol.

Do roztworu 8,7 g cyjanku α -acetylo-4-metylobenzylu w 50 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 6,5 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 6 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura nie przekraczała 50°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie oddestylowuje lodowaty kwas octowy w próżni, w temperaturze 40—50°. Pozostałość roztwarza się w 100 ml wody, przeemywa ogólną ilością 50 ml eteru, roztwór wodny alkalinizuje, nasycy węglanem sodowym i ekstrahuje ogólną ilością 250 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddziela się w próżni, i pozostałość 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(4"-tolilo)-5-aminopirazol poddaje krystalizacji z mieszaniny benzen/eter naftowy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol/woda pochodna 5-aminopirazolu krystalizuje z 1 molem wody krystalizacyjnej i topnieje w temperaturze 105—107°.

Przykład XLII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-pentylo-4-(4"-chlorofenilo)-5-aminopirazol.

Do roztworu 6,3 g cyjanku α -heksanoilo-4-chlorobenzylu w 30 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 2,3 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 4 ml kwasu octowego lodowatego tak, żeby temperatura nie przekraczała 50°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie kwas octowy

lodowaty oddestylowuje się w próżni w temperaturze 40–50°. Pozostałość roztwarza się w 100 ml wody, przemywa ogólną ilością 50 ml eteru, wodny roztwór alkalizuje, nasycy węglanem sodowym i ekstrahuje ogólną ilością 250 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu benzen oddziela się w próżni i oleistą pozostałość 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-pentylo-4-(4"-chlorofenylo)-5-aminopirazol poddaje się krystalizacji z mieszaniny benzen/eter naftowy. Po przekrystalizowaniu z wilgotnego benzenu lub mieszaniny etanol/woda, pochodna 5-aminopirazolu krystalizuje z 1 molem wody krystalizacyjnej i topnieje w temperaturze 110–111°.

Przykład XLIII. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-heksylo-4-(4"-chlorofenylo)-5-aminopirazol.

Do roztworu 6,7 g cyjanku α -n-heptanoilo-4-chlorobenzylu w 30 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 3,8 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 4 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura reakcji nie przekraczała 50°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie lodowaty kwas octowy oddestylowuje się w próżni w temperaturze 40–50°. Pozostałość roztwarza się w 100 ml wody, przemywa ogólną ilością 50 ml eteru, wodny roztwór alkalizuje, nasycy węglanem sodowym i ekstrahuje ogólną ilością 250 ml chloroformu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu chloroform oddziela się w próżni i oleistą pozostałość 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-heksylo-4-(4"-chlorofenylo)-5-aminopirazol poddaje krystalizacji z mieszaniny etanol/woda i dwukrotnie przekrystalizowuje jeszcze z takiej samej mieszaniny rozpuszczalników. Pochodna 5-aminopirazolu zawiera 1 mol wody krystalizacyjnej i topnieje w temperaturze 101–103°.

Przykład XLIV. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-oktylo-4-(4"-chlorofenylo)-5-aminopirazol.

Do roztworu 21,8 g cyjanku α -n-nonanoilo-4-chlorobenzylu w 70 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 9,8 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 10 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura reakcji nie przekraczała 50°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie lodowaty kwas octowy oddestylowuje w próżni w temperaturze 40–50°. Pozostałość roztwarza się w 200 ml wody, przemywa ogólną ilością

100 ml eteru, roztwór wodny alkalizuje, nasycy węglanem sodowym i ekstrahuje ogólną ilością 400 ml chloroformu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu chloroform oddziela się w próżni i oleistą pozostałość 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-n-oktylo-4-(4"-chlorofenylo)-5-aminopirazol poddaje się krystalizacji z mieszaniny etanol/woda i dwukrotnie jeszcze przekrystalizowuje z takiej samej mieszaniny rozpuszczalników. Pochodna 5-aminopirazolu krystalizuje z 1 molem wody krystalizacyjnej i topnieje w temperaturze 100–102°.

Stosowany jako materiał wyjściowy cyjanek α -n-nonanoilo-4-chlorobenzylu (temperatura topnienia 41–42°) utrzymuje się przez reakcję cyjanku 4-chlorobenzylu w obecności metylanu sodowego w etanolu z estrem etylowym kwasu pelargonowego.

Przykład XLV. 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(2", 4"-dwuchlorofenylo)-5-aminopirazol.

Do roztworu 3,4 g cyjanku α -acetylo-2,4-dwuchlorobenzylu w 30 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając roztwór 1,9 g N-metylopiperydylo-4-hydrazyny w 3 ml lodowatego kwasu octowego tak, żeby temperatura reakcji nie przekraczała 40°. W dalszym ciągu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie lodowaty kwas octowy oddestylowuje się w próżni w temperaturze 40–50°. Pozostałość roztwarza się w 75 ml wody, przemywa ogólną ilością 50 ml eteru, wodny roztwór alkalizuje, nasycy węglanem sodowym i ekstrahuje ogólną ilością 250 ml benzenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu, benzen odparowuje w próżni i pozostałość 1-(N-metylopiperydylo-4')-3-metylo-4-(2", 4"-dwuchlorofenylo)-5-aminopirazol poddaje się krystalizacji z mieszaniny benzen/eter naftowy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny takich samych rozpuszczalników pochodna 5-aminopirazolu topnieje w temperaturze 116–118°.

Stosowany jako materiał wyjściowy cyjanek α -acetylo-2,4-dwuchlorobenzylu (temperatura topnienia 131–133°) otrzymuje się przez reakcję cyjanku 2,4-dwuchlorobenzylu w obecności metylanu sodowego w etanolu z octanem etylu.

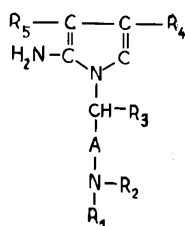
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolu o ogólnym wzorze 1 lub ich odmian tautomerycznych, przy czym we wzorze 1 R_1 i R_2 oznaczają grupę alkilową zawierającą 1–4 atomów węgla; A — nasycony

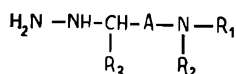
- łańcuch alkilenowy zawierający najwyżej 2 atomy węgla, R_3 — wodór lub razem z R_2 — grupę etylenową, natomiast R_4 oznacza wodór, ewentualnie podstawioną chlorowcem grupę alkilową, zawierającą 1—8 atomów węgla, ewentualnie podstawioną grupę aryłową lub aralkilową, a R_5 — wodór, grupę alkilową, zawierającą 1—5 atomów węgla, ewentualnie jedno- lub kilkakrotnie podstawioną chlorowcem lub zawierającą 1—4 atomy węgla grupą alkilową lub alkoksylową, monocykliczną grupę aryłową, resztę karboetoksylową lub karboksylową, znamieny tym, że poddaje się reakcji pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i A posiadają wyżej podane znaczenie, ze zdolną do reakcji pochodną kwasową o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 i R_5 posiadają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza wodór, natomiast Z — grupę alkoksylową, zawierającą 1—2 atomy węgla, lub też Y i Z oznaczają łącznie bezpośrednie wiązanie i otrzymany produkt reakcji, w przypadku gdy R_5 oznacza grupę karbetoksylową, ewentualnie poddaje się zmydleniu i odkarboksylowaniu.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 oraz A posiadają podane w zastrz. 1 znaczenie poddaje się reakcji z estrem acyloiminowym o ogólnym wzorze 3a, w którym R_6 i R_7 oznaczają wodór, grupę alkilową, zawierającą 1—3 atomy węgla lub grupę aryłową ewentualnie podstawioną chlorem, a X oznacza grupę alkoksylową zawierającą 1—2 atomy węgla.
 3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i A posiadają podane w zastrz. 1 znaczenie, kondensuje się z nitylem kwasu acylooctowego o ogólnym wzorze 3b, w którym R_6 i R_7 oznaczają wodór, grupę alkilową zawierającą 1—3 atomy węgla lub grupę aryłową ewentualnie podstawioną chlorem.
 4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 4, w którym R_8 oznacza grupę metylową lub izopropylową, kondensuje się z nitylem kwasu acylooctowego o ogólnym wzorze 5, w którym R_9 oznacza wodór lub grupę metoksylową.
 5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 6, w którym R_{10} oznacza grupę metylową, etylową, izopropylową lub n-butyłową kondensuje się z nitylem kwasu α -fenyloacetylooctowego o wzorze 7.
 6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że N-metylopiperydylo-4-hydrazynę kondensuje się z nitylem kwasu acylooctowego o ogólnym wzorze 8, w którym R_{11} oznacza wodór lub grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla a R_{12} wodór lub chlor.
 7. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 9, w którym R_{13} oznacza grupę alkilową zawierającą 1—3 atomy węgla kondensuje się z nitylem kwasu acylooctowego o ogólnym wzorze 10, w którym R_{14} posiada wyżej podane znaczenie a R_{15} oznacza wodór, chlor lub fluor.
 8. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i A posiadają podane w zastrz. 1 znaczenie, kondensuje się z nitylem kwasu acylooctowego o ogólnym wzorze 11, w którym R_{16} oznacza fluorowaną grupę alkilową, zawierającą 1—2 atomy węgla, a R_{17} oznacza wodór lub grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną fluorem.
 9. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że N-metylopiperydylo-4-hydrazynę kondensuje się z nitylem kwasu acylooctowego o ogólnym wzorze 12, w którym R_{17} oznacza resztę n-butyłową lub benzylową, a R_{18} — atom wodoru, chloru lub fluoru.
 10. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną hydrazyny o ogólnym wzorze 13, w którym R_{19} oznacza grupę metylową lub n-butyłową, kondensuje się z nitylem kwasu trójfluoroacetylooctowego o ogólnym wzorze 14, w którym R_{20} oznacza atom wodoru lub chloru.
 11. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że N-metylopiperydylo-4-hydrazynę kondensuje się z nitylem kwasu alkanooctowego o ogólnym wzorze 15, w którym R_{21} oznacza grupę metylową, n-pentylową, n-heksylową lub n-oktyłową, a R_{22} resztę fenyłową podstawioną pojedynczo lub podwójnie chlorem albo grupą metylową.

S a n d o z A. G.

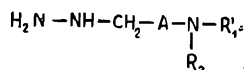
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



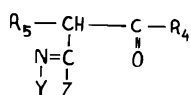
Wzór 1



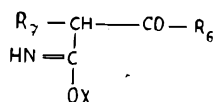
Wzór 2



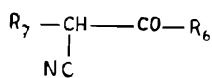
Wzór 2a



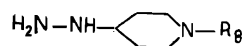
Wzór 3



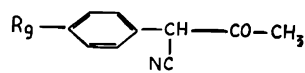
Wzór 3a



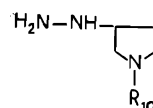
Wzór 3b



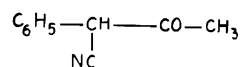
Wzór 4



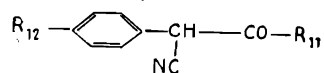
Wzór 5



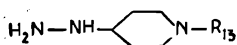
Wzór 6



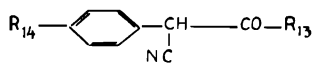
Wzór 7



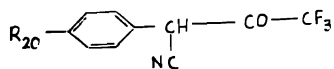
Wzór 8



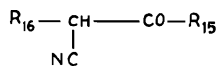
Wzór 9



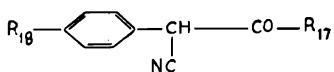
Wzór 10



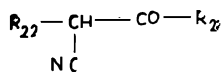
Wzór 14



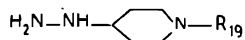
Wzór 11



Wzór 12



Wzór 15



Wzór 13