



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216205
(11) (E2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/12

(22) Přihlášeno 07 02 77
(21) (PV 787-77)

(40) Zveřejněno 31 07 80

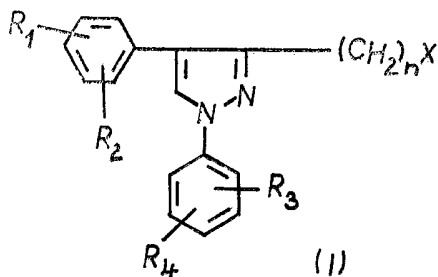
(45) Vydáno 15 12 84

(72) Autor vynálezu AHRENS HANNS dr., KOCH HENNING dr., SCHRÖDER EBERHARD dr.,
BIERE HELMUT dr. a KAPP JOACHIM-FRIEDRICH dr., ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(73) Majitel patentu SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů 1,4-difenylypyrazolu

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 1,4-difenylypyrazolu obecného vzorce I



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou substituenty v poloze ortho, nebo para a značí atom vodíku, atom fluoru, chloru a bromu, methylovou skupinu, methoxy skupinu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

X značí kyanovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyzbytku, karboxylovou skupinu,

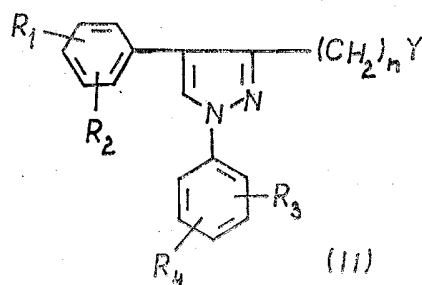
n značí číslo 1, 2, 3 nebo 4 nebo jejich fyziologicky nezávadných solí.

Jako nízká alkoxykarbonylová skupina odvozená od nízké alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku se rozumí například me-

thoxyskupina, ethoxyskupina, propyloxyskupina, isopropyloxyskupina, butyloxyskupina, terc.butyloxyskupina, pentyloxyskupina nebo hexyloxyskupina.

Jako fyziologicky nezávadné soli je třeba rozumět například soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako například soli sodné, lithné, vápenaté nebo hořečnaté, měďnaté nebo aminové, jako například N-methylglukaminové, soli N,N-dimethylglukaminové, soli ethanolaminové, soli diethanolaminové nebo soli morfolinové.

Způsob výroby nových derivátů 1,4-difenylypyrazolu obecného vzorce I spočívá v tom, že se pyrazolový derivát obecného vzorce II



ve kterém

R₁, R₂, R₃, R₄ a n mají dříve uvedený význam

Y značí atom fluoru, chloru a bromu, nechá reagovat s kyanidem alkalického kovu a popřípadě se získané kyanidy zmýdelní, přítomné nitroskupiny redukuje a vzniklé karboxylové kyseliny se převedou ve své soli, nebo se esterifikují alkoholem s 1 až 6 atomy uhlíku.

Způsob výroby podle vynálezu se může provádět za podmínek používaných obvykle k výměně atomu halogenu za kyanovou skupinu.

Pro tento způsob se jako výchozí sloučeniny obecného vzorce II výhodně používají takové sloučeniny, které jako substituent Y mají atom chloru, bromu nebo jodu.

Reakce se výhodně provádí v dipolárním, aprotickém rozpouštědle (jako je

dimethylformamid,
N-methylacetamid,
N-methylpyrrolidin,
acetonitril,
dimethylsulfoxid nebo
hexamethyltriamid kyseliny fosforečné).

Jako kyanidy alkalických kovů se pro tuto reakci výhodně používají kyanid sodný nebo kyanid draselný.

Reakce se může významně urychlit, když se provádí v přítomnosti crown-etheru.

Reakce se může významně urychlit, když se provádí v přítomnosti

Případná následná hydrolysa kyanových sloučenin obecného vzorce I se rovněž provádí za podmínek, které jsou odborníkům známy. Tak se například nitrily mohou silnými minerálními kyselinami (jako kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou) částečně hydrolyzovat v odpovídající amidy nebo za ztřeštěných podmínek se mohou úplně hydrolyzovat v odpovídající karboxylové kyseliny.

Případná následná přeměna karboxylových kyselin v odpovídající amidy nebo nitrily se rovněž provádí pomocí známých pracovních metod.

Například je možné chloridy kyselin, smíšené anhydridy nebo estery odpovídající karboxylovým kyselinám, za známých podmínek převádět působením amoniaku v odpovídající amidy.

Případné následující převádění v nitrily se provádí například tím způsobem, že se na příslušné aminokarboxylové sloučeniny za známých podmínek působí prostředky odebírajícími vodu, jako například dicyklohexylkarbodiimidem, karbonyldiimidazolem, kyselinou polyfosforečnou, thionylchloridem nebo oxychloridem fosforečným.

Případná esterifikace volných kyselin se rovněž provádí o sobě známými pracovními metodami. Tak se například mohou kyseliny nechat reagovat s diazomethanem nebo di-

azoethanem a získají se odpovídající methylestery nebo ethylestery. Obecně použitelná metoda je reakce kyselin s alkoholy v přítomnosti karbonyldiimidazolu nebo dicyklohexylkarbodiimidu.

Dále je například možné nechat kyseliny reagovat s alkylhalogenidy v přítomnosti kysličníku měďného nebo kysličníku stříbrného.

Další metoda spočívá v tom, že se volné kyseliny převedou dimethylformamidalkylacetalu v odpovídající alkylestery kyselin. Dále se mohou kyseliny nechat reagovat s alkoholy nebo estery nízkých alkankarboxylových kyselin a alkoholů v přítomnosti silně kyselých katalyzátorů jako chlorovodíku, kyselin sírové, kyselin chloristé, kyselin trifluormethylsulfonové nebo kyselin p-toluensulfonové.

Je však také možné převést karboxylové kyseliny v chloridy kyselin nebo smíšené anhydridy kyselin a tyto nechat reagovat s alkoholy v přítomnosti basických katalyzátorů, jako je pyridin, kollidin, lutidin nebo 4-dimethylaminopyridin.

Soli karboxylových kyselin vznikají například při zmýdelňování esterů pomocí basických katalyzátorů nebo při neutralizaci kyselin fyziologicky nezávadnými bázemi.

Způsobem podle vynálezu je možno vyrábět například následující pyrazolové deriváty obecného vzorce I:

kyselinu (1,4-difenyl-3-pyrazolyl)-
-octovou,

kyselinu 3-(1,4-difenyl-3-pyrazolyl)-
-propionovou,

kyselinu 4-(1,4-difenyl-3-pyrazolyl)-
-máseľnou,

kyselinu 5-(1,4-difenyl-3-pyrazolyl)-
-valerovou,

a jejich amidy, nitrily, sodné soli, methylestery, ethylestery, propylestery a butylestery.

Nové deriváty 1,4-difenylpyrazolu obecného vzorce I jsou farmakologicky účinné substance, které se vyznačují zejména tím, že mají význačnou protizánětlivou účinnost, dobrou snášenlivost pro žaludek a mají pouze relativně malou toxicitu. Mimo to se tyto sloučeniny vyznačují rychle začínajícím účinkem, vysokou intenzitou účinku a dlouhodobým účinkem, mají příznivou resorbovatelnost a v galenických přípravcích relativně dobrou stabilitu.

Pyrazolové deriváty obecného vzorce I se v těle metabolisují jiným způsobem než známé protizánětlivé působící látky.

Nové sloučeniny v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmacii jsou vhodné k ošetřování například

a) lokálně:

kontaktní dermatitidy, ekzémů různého druhu, neurodermitidy, erythrodermie, popálenin 1. stupně, Pruritus vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes curaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus;

b) orálně:

akutní a chronické polyarthritidy, neurodermitidy, bronchiálního astma, senné horečky a jiných.

Příprava léčebných přípravků se provádí obvyklým způsobem tím, že se účinná látka s vhodnými přísadami, nosnými látkami a chutovými látkami převede v žádané aplikační formy, jako tablety, dražé, kapsle, roztoky, mastě, inhalační prostředky atd.

K orálnímu použití jsou vhodné zejména tablety, dražé a kapsle, které obsahují například 1 až 250 mg účinné látky a 50 mg až 2 g farmakologicky neúčinného nosiče, jako je například laktosa, amylosa, mastek, želatina, stearát hořečnatý a podobně, jakož i obvyklé přísady. Pro topické použití se hodí pudr, masti, aerosoly a podobné přípravky, které výhodně obsahují 0,01 až 2 % účinné látky.

Účinnost látek podle vynálezu vyplývá z dále uvedených výsledků pokusů a z příložené tabulky.

1. Carrageninový test edému packy

(srovn. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **111**, 1962, 544)

V kryší pacce byl injekcí Carrageninu vyvolán akutní exsudativní zánět. Tento zánět je potlačitelný protizánětlivě působícími látkami. Edém se měří volumetricky.

Používají se samci krysy Wistar (SPF) ve hmotnostním rozmezí 120 až 140 g. 16 hodin před orálním podáním substancí se zvířata vyřadí z krmení, dostávají vodu ad libitum.

Jako látka vyvolávající edém slouží Carragenin. 10 mg/ml karageninu se vezme do 0,9 procentního roztoku kuchyňské soli, 0,1 ml se injekcí vpraví do kryší packy.

Jednotlivá dávka zkoušené substance se pro pokusné zvíře aplikuje hodinu před edémovou indukcí v 0,5 ml pojidla pro 100 g tělesné hmotnosti. Jako pojidlo slouží fyziologický roztok kuchyňské soli; u substancí nerozpustných ve vodě se připraví mikrosuspense ve fyziologickém roztoku chloridu sodného s Myrj 53 (85 mg/100 ml).

Pokusná násada:

Pro každou dávkovací skupinu se bere 5 zvířat. Po plethysmografickém objemovém měření pravé zadní packy se substance podají orálně; po jedné hodině se vyvolá zánět intraplantární injekcí 0,1 ml látky vyvolávající edém. Po dalších 3 hodinách se zno-

vu měří objemy pacek a vypočítává se potlačení zánětu.

Vyhodnocení:

$$\% \text{ potlačení} = 100 - \frac{Y \cdot 100}{Z}$$

Y = průměrný rozdíl objemu pacek v ošetřené skupině

Z = průměrný rozdíl objemu pacek v kontrolní skupině

2. Test adjuvantní arthritidy (srovn. Brit. J. Pharmacol., **21**, 1963, 127)

Po injekci Freundova adjuvans (M. butyricum) se u krysy vyvine v průběhu asi dvou týdnů polyarthritida, která se může protizánětlivě působícími látkami potlačit.

Používají se samci a samičky krysy kmene Lewis (LEW) ve hmotnostním rozmezí 110 až 190 g. Zvířata obdrží pitnou vodu a liso- vané krmivo Altromin ad libitum.

Pro každou dávkovací skupinu se použije 10 krys. Jako látka vyvolávající edém se použije Mycobacterium butyricum firmy Difko, Detroit. Do pravé zadní packy se injekčně vpraví suspenze 0,5 mg M. butyricum v 0,1 mililitru řídce tekutého parafinu (DAB 7).

Testované substance se od 11. pokusného dne podávají orálně denně po dobu 4 dnů. Substance se aplikují jako čirý vodný roztok nebo jako suspenze krystalů za přídavku Myrj 53 (85 mg %) v isotonickém roztoku chloridu sodného.

Pokusná násada:

Krysy se pokud možno stejnoměrně vzhledem k tělesné hmotnosti rozdělí do různých skupin. Po plethymografickém měření objemu pravých a levých zadních pacek se do pravé zadní packy dá subplantární injekce 0,1 ml adjuvans. Pravé zadní packy se měří od 14. pokusného dne až do konce pokusu. Rovněž měření nepodrážděných levých zadních pacek se provádí od 14. pokusného dne. Trvání pokusu je 3 týdny.

Vyhodnocení:

$$\% \text{ potlačení} = 100 - \frac{y \cdot 100}{z}$$

y = průměrný rozdíl objemu pacek ošetřené skupiny

z = průměrný rozdíl objemu pacek kontrolní skupiny

3. Test poškození žaludeční stěny (srovn. Arch. Int. Pharmacodyn. **192**, 1971, 370 ff.)

Častou komplikací při terapii s nesteroidními látkami potlačujícími zánět předsta-

vuje vznik žaludečních vředů. Tento vedlejší účinek je možno prokázat pokusy na zvířatech.

Použijí se samci krysy Wistar (SPF). Zvířata jsou ve hmotnostním rozmezí 130 ± 10 g. 16 hodin před začátkem pokusu se zvířata vyřadí z krmení; obdrží vodu ad libitum.

Pro dávku se použije 5 zvířat. Substance se aplikují jednou orálně rozpuštěné v chloridu sodném nebo jako suspenze za přídavku 85 mg % Myrj 53.

3 hodiny po aplikaci substancí se dá intravenózně injekce 1 ml 3% roztoku bar-

viva difenylové modře a zvíře se zabije. Žaludek se resekuje a mikroskopicky se zkouší na počet a velikost lésí v epitelu a ulcer, vystupujících obohacím barviva.

Vyhodnocení pokusů:

Z dále uvedené tabulky vyplývá, že substance 1 a 2 podle vynálezu jsou silnější než dříve známé, strukturně analogické sloučeniny 3, 4 a 5, poněvadž mají silnější protizánětlivý účinek a/nebo vyvolávají menší žaludeční vředy.

Tabulka

Č.	Substance	Carrageninový test			Test adjuvantní artritidy				Test poškození		
		Dávka v mg/kg zvířete	% potla- čení	Dávka mg/kg zvířete	% potla- čení pravé packy	% potla- čení levé packy	Dávka v mg/kg zvířete	Pčet	Plocha v mm	h	i
a	b	c	d	e	f	g	h	i	j		
1.	Kyselina 1-fenyl-4-(4-chlorfenyl)-3-pyrazolyloctová	15 30 75	39 46 52	4 × 3 4 × 10 4 × 30	20 36 45	35 42 50	30 60 100	1,4 1,2 2,6	0,8 0,6 1,9		
2.	Kyselina 1-(4-fluorfenyl)-4-(4-chlorfenyl)-3-pyrazolyloctová	15 30 75	42 53 67	4 × 3 4 × 10 4 × 10	41 45 49	35 39 81	30 60 100	0,2 3,2 1,3	0,1 1,6 9,9		
3.	Kyselina 1-fenyl-4-(4-chlorfenyl)-3-pyrazolyloctová	15 30 75	0 0 39	4 × 3 4 × 10 4 × 30	0 7 9	1 18 17	?	?	?		
4.	Kyselina 1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyloctová	15 30 75	37 43 54	4 × 3 4 × 10 4 × 30	14 0 33	17 18 29	30 60 100	9,0 10,6 20,3	6,5 8,0 22,4		
5.	Kyselina 1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-5-pyrazolyloctová	15 30 75	9 14 41	4 × 3 4 × 10 4 × 30	2 6 22	5 ? 36	?	?	?		

Dosud neznámá výchozí sloučenina obecného vzorce II se může vyrábět z odpovídajících karboxylových kyselin tím, že se tyto kyseliny redukuje například lithiumpyridinem v odpovídající karbinoly, jak je to například popsáno v syntéze 3-brommethyl-1,4-difenylypyrazolu:

a) K 5,67 g α -morfolinostyrenu v 35 ml suchého, ethanolu prostého chloroformu se při teplotě místnosti postupně dá 3 g triethylaminu a roztok 6,78 g ethylesteru kyseliny (2-chlor-2-fenylhydrazono)octové ve 20 ml suchého, ethanolu prostého chloroformu. Reakční směs se hodinu míchá při 40 °C a 16 hodin při teplotě místnosti, promývá se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, zředěným roztokem uhličitanu sodného a vodou, suší se a zahustí ve vakuu. Zbytek se digeruje hexanem, překrystaluje ze směsi ethanol-hexan a získá se ethylester kyseliny 4-morfolino-3-fenyl-2-fenylhydrazono-3-butenové o teplotě tání 130 až 131 °C.

b) Ke 33 g ethylesteru kyseliny 4-morfolino-3-fenyl-2-fenylhydrazono-3-butenové se přidá 330 ml dioxanu a 100 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a zahřívá se 45 minut pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ve vakuu zahustí, zbytek se rozpustí v chloroformu, chloroformový roztok se promyje, suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethanol-hexan a získá se 21,15 gramů ethylesteru kyseliny 1,4-difenylypyrazol-3-karboxylové o teplotě tání 103 až 104 stupňů Celsia.

c) K 4,63 g lithiumpyridinu ve 100 mlilitrech absolutního tetrahydrofuranu se pod dusíkem, při 0 °C, po kapkách přidá roztok 17,2 g ethylesteru kyseliny 1,4-difenylypyrazol-3-karboxylové v 80 ml absolutního tetrahydrofuranu.

Reakční směs se míchá ještě 30 minut, přidá se k ní 40 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, okyslí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Organická fáze se zahustí, digeruje hexanem a získá se 14,65 g 3-hydroxymethyl-1,4-difenylypyrazolu jako surového produktu o teplotě tání 104 až 105 °C.

d) Ke 13,2 g surového 3-hydroxymethyl-1,4-difenylypyrazolu se přidá 130 ml 63% kyseliny bromovodíkové a 4 hodiny se zahřívá na 90 °C.

Potom se reakční směs zahustí ve vakuu, přebytek bromovodíku se odstraní několikerým vyjmutím zbytku toluenem a zahustě-

ním ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z isopropanolu a získá se 10,8 g 3-brommethyl-1,4-difenylypyrazolu o teplotě tání 99 °C.

Následující příklady slouží k vysvětlení způsobu výroby podle vynálezu.

Příklad 1

a) 2,81 g 3-brommethyl-1,4-difenylypyrazolu se v 30 ml absolutního acetonitrilu míchá s 1,17 g kyanidu draselného a 300 mg dibenzo-18-crown-6 po dobu 10 hodin při 40 °C.

Potom se reakční směs zahustí ve vakuu, přidá se voda, extrahuje se methylenchloridem, organická fáze se promyje, suší a zahustí ve vakuu. Získá se tak 2,6 g (1,4-difenylypyrazolyl)-acetonitrilu jako surový produkt.

b) 2,6 g surového (1,4-difenylypyrazolyl)-acetonitrilu se při reakční teplotě 50 °C hodinu míchá s 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Potom se reakční směs zředí vodou, extrahuje se methylisobutylketonem, organická fáze se promyje, zahustí ve vakuu a získá se 2,3 g (1,4-difenylypyrazolyl)acetamidu jako surový produkt.

c) 2,3 g (1,4-difenylypyrazolyl)-acetamidu (surový produkt), se pod argonem 30 minut zahřívá pod zpětným chladičem se 40 ml 10% vodného louhu sodného. Potom se reakční směs ochladí v ledové lázni, okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se methylenchloridem, methylenchloridová fáze se promyje, suší a zahustí ve vakuu.

Získaný surový produkt se překrystaluje z toluenu a získá se 1,25 g kyseliny (1,4-difenylypyrazolyl)-octové o teplotě tání 131 až 133 °C.

Příklad 2

a) Směs 2,6 g surového (1,4-difenylypyrazolyl)-acetonitrilu (vyrobeného podle příkladu 1a) a 15 ml 80% kyseliny sírové se zahřeje na 120 °C a 2 hodiny se při této teplotě míchá. Potom se reakční směs vlije do ledové vody, extrahuje se methylenchloridem, methylenchloridová fáze se promyje, suší a zahustí ve vakuu.

Zbytek se rozpustí v 5% vodném roztoku uhličitanu sodného, vysráží se 10% kyselinou chlorovodíkovou, odfiltruje se, promyje a při 60 °C se ve vakuu suší. Pak se krystaluje z toluenu a získá se 1,6 g kyseliny (1,4-difenylypyrazolyl)-octové o teplotě tání 131 až 133 °C.

b) 200 mg kyseliny [1,4-difenyl-3-pyrazolyl]-octové se rozpustí v 10 ml absolutního ethanolu, k roztoku se přidá 7,6 ml 0,1 N vodného roztoku louhu sodného a ve vakuu se zahustí.

Zbytek se ještě jednou vyjme do 10 ml absolutního ethanolu a opět se zahustí ve vakuu.

Získaný surový produkt se rozpustí v malém množství absolutního ethanolu, k roztoku se přidá diethylether a získá se [1,4-difenyl-3-pyrazolyl]-octan sodný jako amorfní prášek.

Příklad 3

a) Roztok 15,2 g dusitanu sodného ve 40 ml vody se přikape do roztoku 21,4 g p-toluidinu a 400 ml 7,5% kyseliny chlorovodíkové, ochlazeného na 0 °C. Takto získaná p-toluenediazoniumchloridová suspenze se vkuje do směsi 36,2 g ethylesteru kyseliny 2-chloracetové, 400 ml 50% ethanolu a 164 g octanu sodného ochlazené na 5 °C. Potom se směs míchá 3 hodiny při 20 °C, extrahuje se octanem ethylnatým, organická fáze se zahustí, na zbytek se působí petroletherem a získá se 41 g ethylesteru kyseliny 2-chlor-2-(4-methylfenylhydrazono)-octové o teplotě tání 100 až 101 °C.

b) Roztok 24,7 g ethylesteru kyseliny 2-chlor-2-(4-methylfenylhydrazono)-octové ve 100 ml chloroformu se přikape do roztoku 18,9 g α -morfolinostyrenu ve 100 ml chloroformu a 13,8 g triethylaminu. Reakční směs se nechá stát hodinu při 50 °C a 16 hodin při 20 °C, promyje se 2 N kyselinou chlorovodíkovou a potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Pak se chloroformový roztok zahustí ve vakuu, na zbytek se působí petroletherem a získá se 27,6 g ethylesteru kyseliny 2-(4-methylfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionové o teplotě tání 131 až 132 °C.

c) K 27,6 g ethylesteru kyseliny 2-(4-methylfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionové se přidá 260 ml dioxanu a 80 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a 45 minut se zahřívá pod zpětným chladičem. Reakční směs se nechá zchladit, zahustí se ve vakuu a zbytek se vyjme do chloroformu. Chloroformová fáze se promyje vodou, ve vakuu zahustí, na zbytek se působí petroletherem a získá se 17,1 g ethylesteru kyseliny 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolkarboxylové o teplotě tání 115 až 117 °C.

d) Roztok 16,8 g ethylesteru kyseliny 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolylkarboxylové se přikape do suspence 4,3 g lithiualuminiumhydridu ve 100 ml tetrahydrofuranu ochlazené na 0 °C. Směs se ještě hodinu míchá, přidá se 25 ml nasyceného roztoku chloridu

sodného a pak 63 ml 20% kyseliny chlorovodíkové. Potom se reakční směs extrahuje etherem, etherická fáze se zahustí ve vakuu, na zbytek se působí petroletherem a získá se 12 g 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolylmethanolu o teplotě tání 125 °C.

e) 2,65 g 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolylmethanolu se 5 hodin zahřívá na 90 °C v 60 ml 63% kyseliny bromovodíkové. Potom se reakční směs zředí vodou, vyloučený produkt se odsaje, krystaluje z isopropanolu a získá se 2,9 g 3-brommethyl-4-fenyl-1-(4-tolyl)-pyrazolu o teplotě tání 98 °C.

f) K 5,9 g 3-brommethyl-4-fenyl-1-(4-tolyl)-pyrazolu se přidá 4,7 g kyanidu draselného, 70 ml acetonitrilu a 500 mg dibenzo-18-crown-6 a míchá se 10 hodin při 40 °C. Pak se reakční směs zahustí ve vakuu, ke zbytku se přidá voda a extrahuje se methylenchloridem. Methylenchloridová fáze se promyje, zahustí, zbytek se překrystaluje z methanolu a získá se 4,7 g nitrilu kyseliny 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 91 až 92 °C.

g) 4,7 g nitrilu kyseliny 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolyloctové se 2 hodiny zahřívá na 120 °C ve 27 ml 80% kyseliny sírové. Reakční směs se nechá ochladit, zředí se vodou a extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se promyje, zahustí, zbytek se překrystaluje z toluenu a získá se 3,2 g kyseliny 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 124 až 125 °C.

Příklad 4

a) 2,5 g nitrilu kyseliny 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolyloctové se při teplotě 50 °C hodinu míchá s 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Potom se reakční směs zředí vodou, extrahuje methyლისobutylketonem, organická fáze se promyje, zahustí ve vakuu a získá se 1,9 g amidu kyseliny 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolyloctové jako surový produkt.

b) 1,9 g surového amidu kyseliny 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolyloctové se pod argonem 30 minut pod zpětným chladičem zahřívá ve 40 ml 10% vodného louhu sodného. Potom se reakční směs ochladí v ledové lázni, okyselí 2 N kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se methylenchloridem, methylenchloridová fáze se promyje, suší a zahustí se ve vakuu. Získaný surový produkt se překrystaluje z toluenu a získá se 0,95 miligramu 4-fenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolyloctové kyseliny o teplotě tání 124,5 až 126 °C.

Příklad 5

a) Za podmínek příkladu 3a se nechá rea-

govat o-toluidin na ethylester kyseliny 2-chlor-2-(2-methylfenylhydrazono)-octové o teplotě tání 72 °C.

b) Získaný produkt reaguje podle příkladu 3b na ethylester kyseliny 2-(2-methylfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionové o teplotě tání 109 °C.

c) Za podmínek příkladu 3c se získaná sloučenina převede v ethylester kyseliny 4-fenyl-1-(2-tolyl)-3-pyrazolkarboxylové o teplotě tání 80 °C.

d) Získaný produkt se způsobem popsaným v příkladu 3d redukuje ve 4-fenyl-1-(2-tolyl)-3-pyrazolylmethanol o teplotě tání 121 °C.

e) Bromace této sloučeniny podle příkladu 3e dává 3-brommethyl-4-fenyl-1-(2-tolyl)-pyrazol o teplotě tání 67 °C.

f) Bromid se za podmínek příkladu 3f převede v nitril kyseliny 4-fenyl-1-(2-tolyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 23 °C.

g) Takto získaný nitril se způsobem popsaným v příkladu 3g zmýdelní a získá se kyselina 4-fenyl-1-(2-tolyl)-3-pyrazolyloctová o teplotě tání 177 °C.

Příklad 6

a) o-chloranilin se způsobem popsaným v příkladu 3a převede v ethylester kyseliny 2-chlor-2-(2-chlorfenylhydrazono)-octové o teplotě tání 92 °C.

b) Získaná sloučenina se přemění jak popsáno v příkladu 3b v ethylester kyseliny 2-(2-chlorfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionové o teplotě tání 122 °C.

c) Za podmínek příkladu 3c se získaný produkt přemění v ethylester kyseliny 4-fenyl-1-(2-chlorfenyl)-3-pyrazolkarboxylové o teplotě tání 109 °C.

d) Redukce této sloučeniny jak popsáno v příkladu 3d poskytuje 4-fenyl-1-(2-chlorfenyl)-3-pyrazolylmethanol o teplotě tání 132 °C.

e) Bromace alkoholu jak popsáno v příkladu 3e vede k 3-brommethyl-4-fenyl-1-(2-chlorfenyl)-pyrazolu o teplotě tání 91 °C.

f) Bromid se za podmínek příkladu 3f převede v nitril kyseliny 4-fenyl-1-(2-chlorfenyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 62 °C.

g) Takto získaný nitril se převede jak popsáno v příkladu 3f v kyselinu 4-fenyl-1-(2-chlorfenyl)-3-pyrazolyloctovou o teplotě tání 146 °C.

Příklad 7

Ze 4-chloranilinu se za podmínek příkladu 3a až 3f vyrobí nitril kyseliny 4-fenyl-1-(4-chlorfenyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 121 °C, který se zmýdelní na kyselinu 4-fenyl-1-(4-chlorfenyl)-3-pyrazolyloctovou jak popsáno v příkladu 3g. Teplota tání 137 °C.

Meziprodukty získané při výrobě nitrilu mají následující fyzikální hodnoty:

Ethylester kyseliny 2-(chlor-2-(4-chlorfenylhydrazono)-octové, teplota tání 150 °C.

Kyselina 2-(4-chlorfenylhydrazono)-3-morfolino-methylen-3-fenylpropionová, teplota tání 164 °C.

Ethylester kyseliny 4-fenyl-1-(4-chlorfenyl)-3-pyrazolkarboxylové, teplota tání 91 °C.

4-Fenyl-1-(4-chlorfenyl)-3-pyrazolylmethanol, teplota tání 117 °C.

3-Brommethyl-4-fenyl-1-(4-chlorfenyl)-pyrazol, teplota tání 125 °C.

Příklad 8

Ze 3,4-dichloranilinu se, jak popsáno v příkladu 3a až 3f, vyrobí nitril kyseliny 4-fenyl-1-(3,4-dichlorfenyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 131 °C, který se za podmínek příkladu 3g zmýdelní na kyselinu 4-fenyl-1-(3,4-dichlorfenyl)-3-pyrazolyloctovou o teplotě tání 158 °C.

Meziprodukty, které se získají při výrobě nitrilů mají následující fyzikální vlastnosti:

Ethylester kyseliny 2-chlor-2-(3,4-dichlorfenylhydrazono)-octové, teplota tání 154 °C.

Kyselina 2-(3,4-dichlorfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionová, teplota tání 141 °C.

Ethylester kyseliny 4-fenyl-1-(3,4-dichlorfenyl)-3-pyrazolkarboxylové, teplota tání 117 °C.

4-Fenyl-1-(3,4-dichlorfenyl)-3-pyrazolylmethanol, teplota tání 121 °C.

3-Brommethyl-4-fenyl-1-(3,4-dichlorfenyl)-pyrazol, teplota tání 108 °C.

Příklad 9

Z p-fluoranilinu se za stejných podmínek jak jsou popsány v příkladu 3a až 3f, vyrobí nitril kyseliny 4-fenyl-1-(4-fluorfenyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 79 °C, který se, jak popsáno v příkladu 3g, zmýdelní na kyselinu 4-fenyl-1-(4-fluorfenyl)-3-pyrazolyl-octovou o teplotě tání 171 °C.

Meziprodukty získané při výrobě nitrilu mají následující fyzikální hodnoty:

Ethylester kyseliny 2-chlor-2-(4-fluorfenylhydrazono)octové, teplota tání 109 °C.

Kyselina 2-(4-fluorfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionová, teplota tání 161 °C.

Ethylester kyseliny 4-fenyl-1-(4-fluorfenyl)-3-pyrazolkarboxylové, teplota tání 125 °C.

4-Fenyl-1-(4-fluorfenyl)-3-pyrazolylmethanol, teplota tání 146 °C.

3-Brommethyl-4-fenyl-1-(4-fluorfenyl)-pyrazol, teplota tání 89 °C.

Příklad 10

Z o-fluoranilinu byl za podmínek popsaných v příkladu 3a až 3f vyroben nitril kyseliny 4-fenyl-1-(2-fluorfenyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 70 °C, který, jak popsáno v příkladu 3g, se zmýdelní na kyselinu 4-fenyl-1-(2-fluorfenyl)-3-pyrazolyloctovou o teplotě tání 154 °C.

Meziprodukty získané při výrobě nitrilu mají následující fyzikální hodnoty:

Ethylester kyseliny 2-chlor-2-(2-fluorfenylhydrazono)octové, teplota tání 70 °C.

Kyselina 2-(2-fluorfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionová, teplota tání 99 °C.

Ethylester kyseliny 4-fenyl-1-(2-fluorfenyl)-3-pyrazolkarboxylové, teplota tání 62 °C.

4-Fenyl-1-(2-fluorfenyl)-3-pyrazolylmethanol, teplota tání 109 °C.

3-Brommethyl-4-fenyl-1-(2-fluorfenyl)-pyrazol, teplota tání 102 °C.

Příklad 11

Z m-fluoranilinu byl za podmínek popsaných v příkladu 3a a 3f vyroben nitril kyseliny 4-fenyl-1-(3-fluorfenyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 74 °C, který způsobem popsaným v příkladu 3g, byl zmýdelněn na kyselinu 4-fenyl-1-(3-fluorfenyl)-3-pyrazolyloctové o teplotě tání 159 stupňů Celsia.

Meziprodukty získané při výrobě nitrilu mají následující fyzikální hodnoty.

Ethylester kyseliny 2-chlor-2-(3-fluorfenylhydrazono)octové, teplota tání 111 °C.

Kyselina 2-(3-fluorfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionová, teplota tání 110 °C.

Ethylester kyseliny 4-fenyl-1-(3-fluorfenyl)-3-pyrazolkarboxylové, teplota tání 81 °C.

4-Fenyl-1-(3-fluorfenyl)-3-pyrazolylmethanol, teplota tání 74 °C.

3-Brommethyl-4-fenyl-1-(3-fluorfenyl)-pyrazol, teplota tání 75 °C.

Příklad 12

Za podmínek popsaných v příkladu 3a až 3f byl z m-trifluormethylanilinu vyroben 4-fenyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-3-pyrazolyl-acetonitril o teplotě tání 76 °C, který se pod podmínkami popsaných v příkladu 3g zmýdelní na kyselinu 4-fenyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-3-pyrazolyloctovou o teplotě tání 169 °C.

Meziprodukty získané při výrobě nitrilu mají následující fyzikální hodnoty:

Ethylester kyseliny 2-chlor-2-(3-trifluormethylfenylhydrazono)-octové, teplota tání 131 °C.

Kyselina 2-(3-trifluormethylfenylhydrazono)-3-morfolinomethylen-3-fenylpropionová, teplota tání 125 °C.

Ethylester kyseliny 4-fenyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-3-pyrazolkarboxylové, teplota tání 66 °C.

4-Fenyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-3-pyrazolylmethanol, teplota tání 94 °C.

3-Brommethyl-4-fenyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-pyrazol, teplota tání 120 °C.

Příklad 13

a) Za podmínek příkladu 3b se 22,7 g α -dimethylamino-4-nitrostyrenu nechá reagovat s 19,2 g ethylesteru kyseliny 2-chlor-2-fenylhydrazonoctové a zpracuje se. Získá se 33 gramů ethylesteru kyseliny 3-dimethylamino-methylen-3-(4-nitrofenyl)-2-fenylhydrazono-propionové o teplotě tání 139 °C.

b) Takto získaná sloučenina se za podmínek popsaných v příkladu 3c cyklizuje v ethylester kyseliny 1-fenyl-4-(4-nitrofenyl)-3-pyrazolkarboxylové o teplotě tání 143 °C (výtěžek 27 g).

c) 24 g sloučeniny získané podle b) se rozpustí v 500 ml ethanolu, přidá se 5 g Raneyova niklu a při teplotě místnosti se za atmosférického tlaku hydrogenuje. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se zahustí ve vakuu, zbytek se krystaluje z methanolu a získá se 20 g ethylesteru kyseliny 4-(4-amino-fenyl)-1-fenyl-3-pyrazolykarboxylové o teplotě tání 142 °C.

d) K 3,1 g ethylesteru kyseliny 4-(4-amino-fenyl)-1-fenyl-3-pyrazolkarboxylové se ve 13 mililitrech 15% kyseliny chlorovodíkové, při -5 °C přidá roztok 760 mg dusitanu sodného v 1,5 ml vody. Potom se do směsi přidá ještě 25 ml 3% kyseliny chlorovodíkové a směs ochlazená na -5 °C se přikape do roztoku 1,5 g chloridu měďnatého v 30 ml 12% kyseliny chlorovodíkové, ohřátého na 60 °C. Nechá se ještě 10 minut stát při 60 °C, ochladí se, extrahuje octanem ethylnatým, extrakt se zahustí, zbytek vyjme do toluenu, filtruje se přes sloupec silikagelu, roztok se zahustí a získá se 2,47 g ethylesteru kyseliny 4-(4-chlorfenyl)-1-fenyl-3-pyrazolkarboxylové o teplotě tání 96 °C.

e) Za podmínek příkladu 3d až 3g se ethylester kyseliny 4-(4-chlorfenyl)-1-fenyl-3-pyrazolkarboxylové převede v kyselinu 4-(4-chlorfenyl)-1-fenyl-3-pyrazolyoctovou o teplotě tání 142 °C.

Meziprodukty získané při syntéze této sloučeniny mají následující fyzikální konstanty:

4-(4-Chlorfenyl)-1-fenyl-3-pyrazolyl-methanol,
teplota tání 145 °C.

3-Brommethyl-4-(4-chlorfenyl)-1-

-fenylpyrazol,
teplota tání 110 °C.

4-(4-Chlorfenyl)-1-fenyl-pyrazolyl-acetonitril,
teplota tání 97 °C.

Příklad 14

a) Ke 2,4 g ethylesteru kyseliny 4-(4-amino-fenyl)-1-fenyl-3-pyrazolkarboxylové se přidá 28 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové, ochladí se na 0 °C a pomalu se diazotuje roztokem 830 mg dusitanu sodného v 5 ml vody. Potom se směs zředí 10 ml vody a míchá se ještě 15 minut při 0 °C. Potom se ke směsi přidá 953 mg chloridu zinečnatého a nechá se 30 minut stát. Vyloučená sraženina se odsaje, suší, vyjme se do 50 ml methanolu a 16 hodin se nechá stát při teplotě místnosti a hodinu se zahřívá pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zbytek se vyjme benzenem, benzenová fáze se promyje a zahustí ve vakuu. Ke zbytku se přidají 2 ekvivalenty louhu sodného a 2,02 g dime-thylsulfátu a 30 minut se zahřívá na 80 °C. Po ochlazení se zředí vodou, směs se extrahuje methylenchloridem, organická fáze se zahustí, zbytek se krystaluje z isopropanolu a získá se 1,92 g ethylesteru kyseliny 4-(4-methoxyfenyl)-1-fenyl-3-pyrazolkarboxylové o teplotě tání 94 °C.

b) Za podmínek příkladu 3d až 3g se ethylester kyseliny 4-(4-methoxyfenyl)-1-fenyl-3-pyrazolkarboxylové převede v kyselinu 4-(4-methoxyfenyl)-1-fenyl-3-pyrazolyoctovou o teplotě tání 170 °C.

Meziprodukty získané při syntéze této sloučeniny mají následující konstanty:

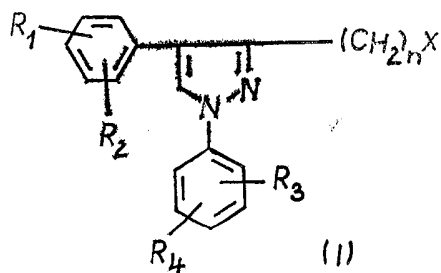
4-(4-Methoxyfenyl)-1-fenyl-3-pyrazolylmethanol,
teplota tání 101 °C.

3-Chlormethyl-4-(4-methoxyfenyl)-1-fenyl-pyrazol,
teplota tání 125 °C (sloučenina se získá ze jmenované sloučeniny reakcí s 1,1 ekvivalentu chloridu fosforečného v ether-tetrahydrofuranu při 0 °C).

Nitril kyseliny 4-(4-methoxy-fenyl)-1-fenyl-3-pyrazolyoctové,
teplota tání 83 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 1,4-difenylypyrazolu obecného vzorce I

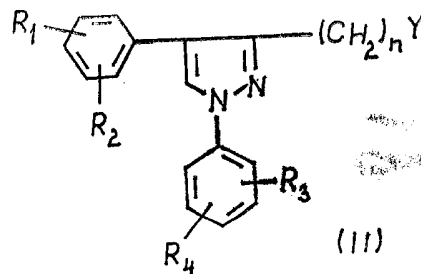


ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou substituenty v poloze ortho, meta nebo para a značí atom vodíku, atom fluoru, chloru a bromu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

X značí kyanovou skupinu, aminokarboonylovou skupinu, alkoxykarboonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyzbytku, karboxylovou skupinu,

n značí číslo 1, 2, 3 nebo 4 nebo jejich fyziologicky nezávadných solí, vyznačený tím, že se pyrazolový derivát obecného vzorce II



ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a n mají dříve uvedený význam,

Y značí atom fluoru, chloru a bromu, nechá reagovat s kyanidem alkalického kovu a popřípadě se získané kyanidy zmýdelní, přítomné nitroskupiny redukuje a vzniklé karboxylové kyseliny se převedou ve své soli, nebo se esterifikují alkoholem s 1 až 6 atomy uhlíku.