(19) **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent**

(11) **DD 294 717 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) **C 07 D 405/12**

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 341 026 8	(22)	28.05.90	(44)	10.10.91

(71) Pädagogische Hochschule „Karl Liebknecht" Potsdam, Am Neuen Palais, O - 1571 Potsdam, DE
(72) Vogt, Karla, Dr. rer. nat.; Kempter, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc. nat., DE
(73) Pädagogische Hochschule „Karl Liebknecht" Potsdam, O - 1571 Potsdam; Universität Rostock, O - 2500 Rostock, DE
(74) siehe (71)

(54) Verfahren zur Synthese von substituierten Pyrazol-4-carbonsäurealkylestern

(55) potentielle Wirkstoffe; Syntheseverfahren; biologisch aktive Präparate; Lösungsmittel Ethanol bzw. N,N-Dimethylformamid; 4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacyl-Rest; (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)carbonsäurehydrazid; 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylsäurealkylester; substituierte Pyrazol-4-carbonsäurealkylester

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bisher nicht zugänglicher substituierter Pyrazol-4-carbonsäurealkylester, die in 1-Stellung einen 4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacyl-Rest tragen (Formel III). Diese Verbindungen stellen potentielle Wirkstoffe dar und können als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate verwendet werden. Die Synthese erfolgt in einem Verfahrensschritt durch Umsetzung von (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)-carbonsäurehydraziden (Formel I) mit 2-Cyano-3,3-bis (methylthio)acrylsäurealkylestern (Formel II) in einem inerten Lösungsmittel durch mehrstündiges Erhitzen am Rückfluß.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrazol-4-carbonsäurealkylestern, **gekennzeichnet dadurch,** daß (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)carbonsäurehydrazide mit 2-Cyano-3,3-bis-(methylthio)acrylsäurealkylestern umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß die eingesetzten (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)carbonsäurehydrazide der allgemeinen Formel I entsprechen, in der R^1 für H oder Methyl steht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß als Reaktionspartner 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)-acrylsäurealkylester der allgemeinen Formel II zur Anwendung kommen, in der R^2 Methyl bzw. Ethyl bedeutet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß man in einem inerten Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid oder gegebenenfalls Ethanol arbeitet.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß alle Reaktionspartner in äquimolaren Mengen zum Einsatz kommen.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß man die Reaktionsprodukte der allgemeinen Formel III durch mehrstündiges Erhitzen am Rückfluß erhält, wobei die Reaktionszeiten zwischen 4–6 Stunden liegen.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß die entstehenden substituierten Pyrazol-4-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel III entsprechen, in 1-Stellung einen 4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacyl-Rest tragen und R^1, R^2 die gleiche Bedeutung wie in Formel I und II haben.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von substituierten Pyrazol-4-carbonsäurealkylestern, die potentielle Wirkstoffe darstellen und als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate verwendet werden können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der chemischen Fach- und Patentliteratur sind bisher keinerlei konkrete Angaben bzw. Beispiele für die Synthese von substituierten Pyrazol-4-carbonsäurealkylestern, die in 1-Stellung einen 4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacyl-Rest tragen, bekannt; es existiert noch kein allgemein anwendbares Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein allgemein anwendbares Verfahren zur Herstellung substituierter Pyrazol-4-carbonsäurealkylester zu finden, die in 1-Stellung einen 4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacyl-Rest tragen, da derartige Verbindungen bisher nicht zugänglich waren.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die technische Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein einfaches, allgemein anwendbares und ökonomisch günstiges Verfahren zur Synthese von substituierten Pyrazol-4-carbonsäurealkylestern, die in 1-Stellung einen 4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacyl-Rest tragen, anzugeben, das unter Einsatz leicht herstellbarer Ausgangsstoffe bei guter Ausbeute durchführbar ist.

Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß ein (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)carbonsäurehydrazid der allgemeinen Formel I, in der R^1 = H oder Methyl bedeutet, mit einem 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)-acrylsäurealkylester der allgemeinen Formel II, in der R^2 für Methyl bzw. Ethyl steht, in einem inerten organischen Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid oder gegebenenfalls Ethanol für 4–6 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wird. Erfindungsgemäß entstehen dabei in einem Verfahrensschritt die substituierten Pyrazol-4-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel III, die in 1-Stellung einen 4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacyl-Rest tragen und in denen R^1, R^2 die gleiche Bedeutung wie in Formel I und II haben.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)carbonsäurehydrazide der allgemeinen Formel I können nach Literaturangaben (z. B. VOGT, KEMPTER, KLEPEL, DDR-WP angemeldet), synthetisiert werden. Die Herstellung der 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)-acrylsäurealkylester beschreiben u. a. R. GOMPPER und W. TÖPFL Chem. Ber. 95, 2861 (1962).

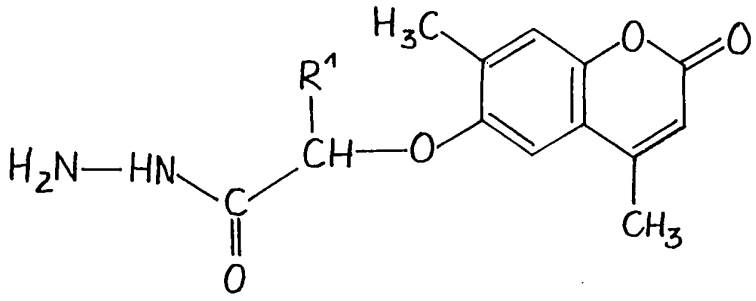
Ausführungsbeispiele

Beispiel 1
3-Amino-1-(4,7-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-5-methylthio-pyrazol-4-carbonsäureethylester
0,01 Mol (2,6g) (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)-essigsäurehydrazid und 2,17g (0,01 mol) 2-Cyano-3,3-bis-(methylthio)acrylsäureethylester werden in 30ml N,N-Dimethylformamid 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die Lösung mit Wasser versetzt, der flockige hellrosa Niederschlag abgesaugt und anschließend umkristallisiert.
Schmelzpunkt: 235–238°C (DMF)
Ausbeute: 61% der Theorie

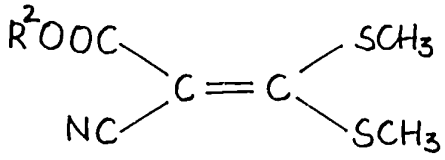
Beispiel 2
3-Amino-1-(4,7-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxypropion-2-yl)-5-methylthio-pyrazol-4-carbonsäureethylester
a) Analog Beispiel 1 mit 0,01 mol (2,76g) 2-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)propionsäurehydrazid
Schmelzpunkt: 176–178°C (Ethanol)
Ausbeute: 45% der Theorie
b) Analog Beispiel 1 mit 0,01 mol (2,76g) 2-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)propionsäurehydrazid und 50ml Ethanol als Lösungsmittel. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden läßt man die Lösung abkühlen, saugt das ausgefallene Produkt ab und engt die Mutterlauge zur Ausbeuteerhöhung noch etwas ein. Das gesammelte Rohprodukt wird anschließend umkristallisiert.
Schmelzpunkt: 176–178°C (Ethanol)
Ausbeute: 68% der Theorie

Beispiel 3
3-Amino-1-(4,7-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-5-methylthio-pyrazol-4-carbonsäuremethylester
Analog Beispiel 12 mit 2,03g (0,01 mol) 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylsäuremethylester. Die Reaktionslösung wird noch heiß filtriert, nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur mit Wasser versetzt und das ausfallende Rohprodukt umkristallisiert.
Schmelzpunkt: 292°C Zers. (DMF)
Ausbeute: 66% der Theorie

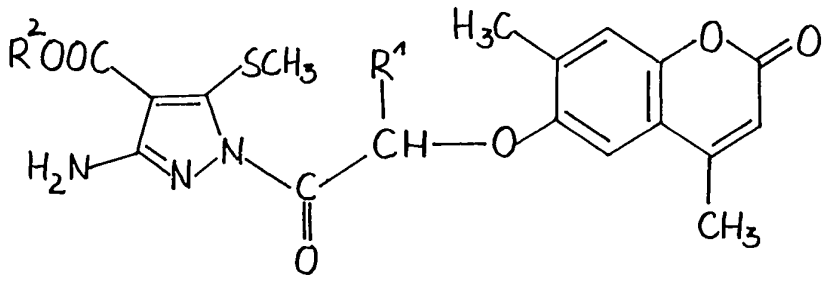
Beispiel 4
3-Amino-1-(4,7-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxypropion-2-yl)-5-methylthio-pyrazol-4-carbonsäuremethylester
Analog Beispiel 2b mit 2,03g (0,01 mol) 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylsäuremethylester.
Schmelzpunkt: 197–198,5°C (Ethanol)
Ausbeute: 62% der Theorie



I



III



III