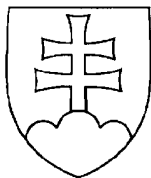


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 6. 6. 2002
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 200101412
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 18. 6. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: ES
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 7. 2004
Vestník ÚPV SR č.: 7/2004
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/ES02/00274
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/102781

(11), (21) Číslo dokumentu:

42-2004

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7 :

C07D231/06
/(C07B 57/00)

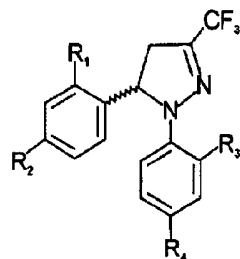
(71) Prihlasovateľ: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., Barcelona, ES;

(72) Pôvodca: Alcón-Marrugat Montserrat, Barcelona, ES;
Pericas-Brondo Miguel Angel, Barcelona, ES;
Cuberes-Altisen María Rosa, Barcelona, ES;
Frigola-Constansa Jordi, Barcelona, ES;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov: Spôsob prípravy racemických i enantioméne čistých derivátov 1,5-diaryl-3-trifluórmetyl-62-pyrazolínov

(57) Anotácia:
Opísaný je spôsob prípravy zlúčenín so všeobecným vzorcom (I), ktorý zahŕňa racemické zmesi ($\pm$)-I a enantioméne čisté zlúčeniny (-)-I a (+)-I, kde R_1 a R_3 predstavujú atóm vodíka, chlór, fluór, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy, R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlór, fluór, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetoxy, metylsulfonyl alebo aminosulfonyl s podmienkou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 je skupina metylsulfonyl alebo aminosulfonyl, ktorý zahŕňa získanie racemickej zmesi všeobecného vzorca ($\pm$)-I pomocou reakcie (E)-1,1,1-trifluór-4-aryl-3-vutén-2-ónu s fenyldrazínom, po ktorej nasleduje reakcia s kyselinou chlór-sulfónovou alebo pomocou reakcie s kyselinou chlór-sulfónovou, po ktorej nasleduje reakcia s hydroxidom sodným a nakoniec s tionylchloridom. Pre získanie enantioméne čistých zlúčenín všeobecného vzorca (I) rozdelením racemickej zmesi všeobecného vzorca ($\pm$)-I sa reakcia uskutoční s opticky čistým efedrínom, po ktorej nasleduje vytvorenie sodnej soli každého enantioméru, reakcia s tionylchloridom a uhličitanom amónnym či amoniakom alebo namiesto tionylchloridu nasledovanej reakciou so siričitanom sodným a metyljodidom alebo metylsulfátom, aby sa takto získali oddelene enantioméne čisté zlúčeniny so všeobecným vzorcom (-)-I a (+)-I.

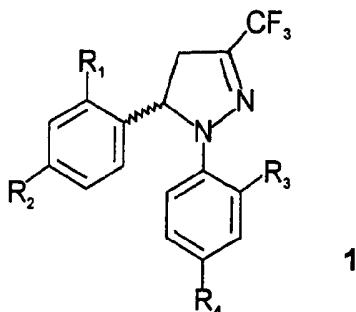


(I)

Spôsob prípravy racemických i enantiomerne čistých
derivátov 1,5-diaryl-3-trifluórmetyl-delta2-pyrazolínov

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nového, komerčne užitočného spôsobu prípravy zlúčenín vzorca 1, ktorý zahrnuje racemickú zmes ($\pm$)-1 i čisté enantioméry (-)-1 a (+)-1.



Doterajší stav techniky

Náš patent WO 9962884 opisuje nové deriváty delta2-pyrazolínov, známe tiež ako 4,5-dihydro-1H-pyrazoly, ktoré inhibujú enzým cyklooxygenázu-2 s aplikáciou v humánnej a/alebo veterinárnej medicíne ako protizápalové látky a pri ďalších chorobách, v ktorých hrá úlohu cyklooxygenáza-2, pričom tieto deriváty vykazujú malú alebo nulovú žalúdočnú alebo obličkovú toxicitu, a preto predstavujú protizápalové látky s vysokým profilom bezpečnosti. Určité racemické zmesi ($\pm$)-1 a enantiomérne čisté stereoizoméry (-)-1 a (+)-1 opísané v uvedenom patente sú dnes v štádiu klinických skúšok. Vyššie zmienený patent opisuje prípravu racemickej zmesi ($\pm$)-1 pomocou reakcie (E)-1,1,1-trifluór-4-aryl-3-butén-2-ónu so 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazínom či 4-(metylsulfonyl)fenylhydrazínom alebo pomocou reakcie 4-(aryl)fenylhydrazínu s ketónom (E)-1,1,1-trifluór-4-(4-aminosulfonylphenyl)-3-butén-2-ón či s ketónom (E)-1,1,1-trifluór-4-(4-metylsulfonylphenyl)-3-butén-2-

ón. Patent tiež opisuje výrobu čistých enantiomérov (-)-1 a (+)-1 rozdelením racemickej zmesi ($\pm$)-1 s použitím vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie s kolónou 25 x 2 cm (Daicel) plnenou prípravkom CHIRALPAK AS s veľkosťou častíc 10 μ m, s využitím mobilnej fázy s obsahom 0,1 % dietylamínu v metanole a s prietokovou rýchlosťou 8 mL/min.

V literatúre sú okrem toho opísané početné spôsoby delenia racemických zmesí a široko sa používajú [a) z hľadiska monografie týkajúcej sa vlastností a delenia racemických zmesí vid' Jacques, Collet, Wilen: „Enantiomers Racemates and Resolution“, Wiley: New York, 1981; prehľady nájdete v: b) Wilen, *Top. Stereochem.* 1971, 6, 107; c) Boyle, *Q. Rev. Chem. Soc.* 1971, 25; d) Buss, Vermeulen, *Ind. Eng. Chem.* 1968, 60, 12]. Vo vedeckej literatúre je však veľmi málo príkladov týkajúcich sa rozdelenia delta2-pyrazolínov [Toda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1453]. Táto práca opisuje rozdelenie delta2-pyrazolínu vytvorením inkluzívneho komplexu. Skoršia práca [Mukai, *Can. J. Chem.*, 1979, 57, 360-366] vyvinula rozdelenie opticky aktívneho komplexu delta2-pyrazolínov s nátribenzénsulfátom z odpovedajúcich racemických zmesí s použitím cinkonidínu, (-)- α -metylbenzylamínu a brucínu ako deliacich činidiel v závislosti na substráte. Tento spôsob má nevýhodu v tom, že používa sériu rekryštalizácií tak v procese tvorby sulfonátu sodného (medzi 3 až 7 rekryštalizáciami), ako aj v procese tvorby a delenia zmesi diastereoizomérnych solí (medzi 4 až 7 rekryštalizáciami), výsledkom čoho je značné zníženie výťažku.

Teraz sme objavili stratégiu pre prípravu zlúčenín so všeobecným vzorcom 1, ktorá pozostáva z použitia omnoho lacnejších derivátov benzaldehydu, ako je 4-(aminosulfonyl)benzaldehyd alebo 4-(metylsulfonyl)benzaldehyd pre získanie (E)-1,1,1-trifluór-4-aryl-butén-2-ónu a omnoho lacnejších derivátov

fenylhydrazínu, ako je 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazín alebo 4-(metylsulfonyl)fenylhydrazín. Enón a hydrazín sa použijú pre získanie kruhu delta2-pyrazolínu a tento spôsob, keď sa následne kombinuje so sulfonáciou a postupom optického delenia pre získanie enantiomérne čistých zlúčenín racemickej kyseliny sulfónovej s použitím opticky aktívnej báze alebo zmesi báz, v ktorých aspoň jedna je opticky aktívna, vedie k tvorbe diastereoizomérnych solí. Spôsob pokračuje delením týchto solí, ich premenou na sodné soli, vytvorením kyslého chloridu a získaním enantiomérne čistého sulfónamidu alebo sulfónu 1.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu je poskytnutie komerčne užitočného spôsobu prípravy zlúčenín so všeobecným vzorcom 1, ktorý zahŕňa racemickú zmes ($\pm$)-1 a enantiomérne čisté zlúčeniny (-)-1 a (+)-1, kde

R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy,

R_2 predstavuje atóm vodíku, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetyloxy, metylsulfonyl alebo aminosulfonyl,

R_4 predstavuje atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetyloxy, metylsulfonyl alebo aminosulfonyl,

s výhradou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 je skupina metylsulfonyl alebo aminosulfonyl.

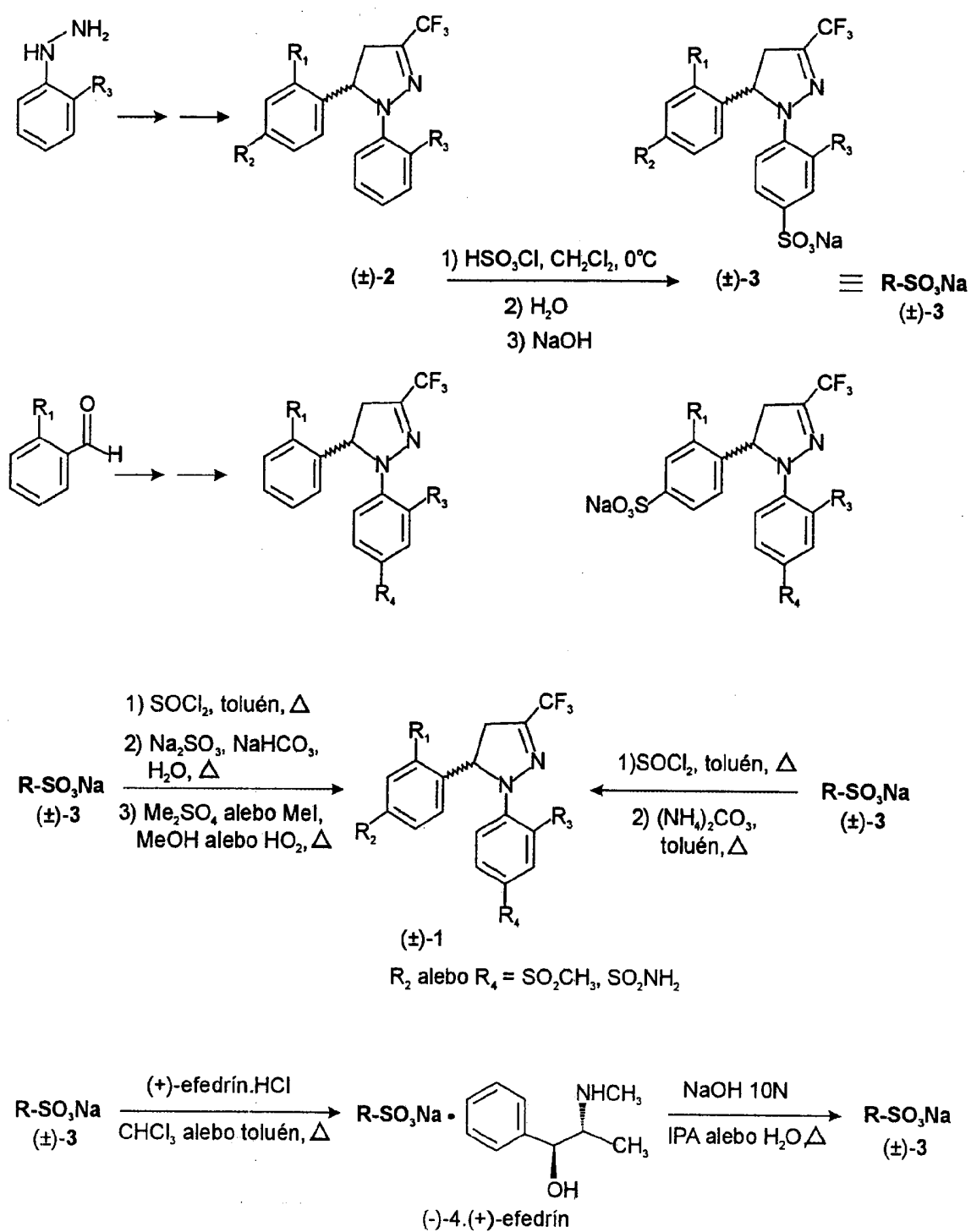
Predmetom riešenia predloženého vynálezu je spôsob získania racemickej zmesi ($\pm$)-1, ktorý je menej nákladný ako spôsob

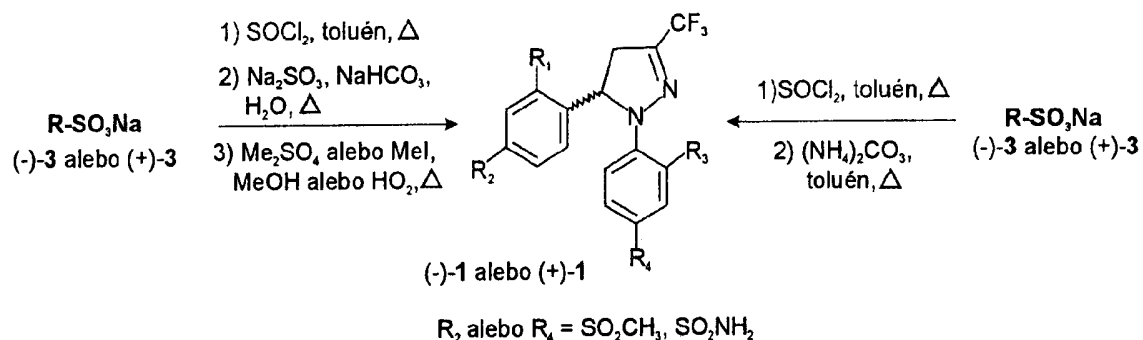
opísaný v predchádzajúcom patente WO 9962884, pretože využíva fenylylhydrazínu namiesto 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazínu či 4-(metylsulfonyl)fenylhydrazínu alebo benzaldehydu namiesto 4-(aminosulfonyl)benzaldehydu či 4-(metylsulfonyl)benzaldehydu pre získanie kruhu delta2-pyrazolínu, ktorý sa v schéme 1 predstavuje ako zlúčenina ($\pm$)-2. Prostredníctvom sulfonácie sa získa kyslý chlorid, ktorý je pripravený pre reakciu s amoniakom alebo uhličitanom amónnym, aby sa získal sulfónamid (R_2 alebo $R_4 = \text{SO}_2\text{NH}_2$) alebo so siričitanom sodným a sulfinátom sodným získaným s metylsulfátom alebo metyljodidom, aby sa získal metylsulfonát (R_2 alebo $R_4 = \text{SO}_2\text{CH}_3$), ($\pm$)-1. Tiež je možné izolovať odpovedajúcu sodnú soľ: sulfonáciou a reakciou s hydroxidom sodným sa získa soľ ($\pm$)-3, ktorá reaguje s tionylchloridom a získaný kyslý chlorid reaguje s amoniakom alebo uhličitanom amónnym za výťažku sulfónamidu (R_2 alebo $R_4 = \text{SO}_2\text{NH}_2$) alebo namiesto toho so siričitanom sodným a sulfinátom sodným získaným s metylsulfátom alebo metyljodidom za výťažku metylsulfónu (R_2 alebo $R_4 = \text{SO}_2\text{CH}_3$), ($\pm$)-1.

Predmetom vynálezu je tiež poskytnutie spôsobu priemyselnej aplikácie pre získanie enantiomérne čistých stereoizomérov (+)-1 a (-)-1. Jeden pár enantiomérov sa môže rozdeliť rozličnými spôsobmi, z ktorých konverzia na diastereoizomérne soli a ich delenie frakčnou kryštalizáciou patrí medzi najpoužívanejšie spôsoby. Akonáhle sa získali diastereoizomérne soli a oddelené enantioméry (kyslé alebo bázické), môže sa ľahko uvoľniť a získať naspäť chirálna kyselina alebo zásada, a preto sa tento jednoduchý a nenákladný spôsob široko používa v priemyselných aplikáciách. Ak racemická zlúčenina obsahuje vo svojej štruktúre aminoskupinu, je možné vytvoriť diastereoizomérne soli s opticky aktívnou kyselinou, a ak racemická zlúčenina obsahuje kyslú skupinu, je možné vytvoriť diastereoizomérne soli s opticky aktívnou bázou. Pretože zlúčenina 1 nemá žiadnu kyslú ani bázickú skupinu dostatočne silnú na vytvorenie diastereoizo-

mérnych solí, v predloženom vynálezu sa vyvinul spôsob na získanie racemickej zmesi $(\pm)$ -1 a enantiomérne čistých zlúčenín $(-)$ -1 a $(+)$ -1, ktorý je schematicky znázornený nižšie (schéma 1).

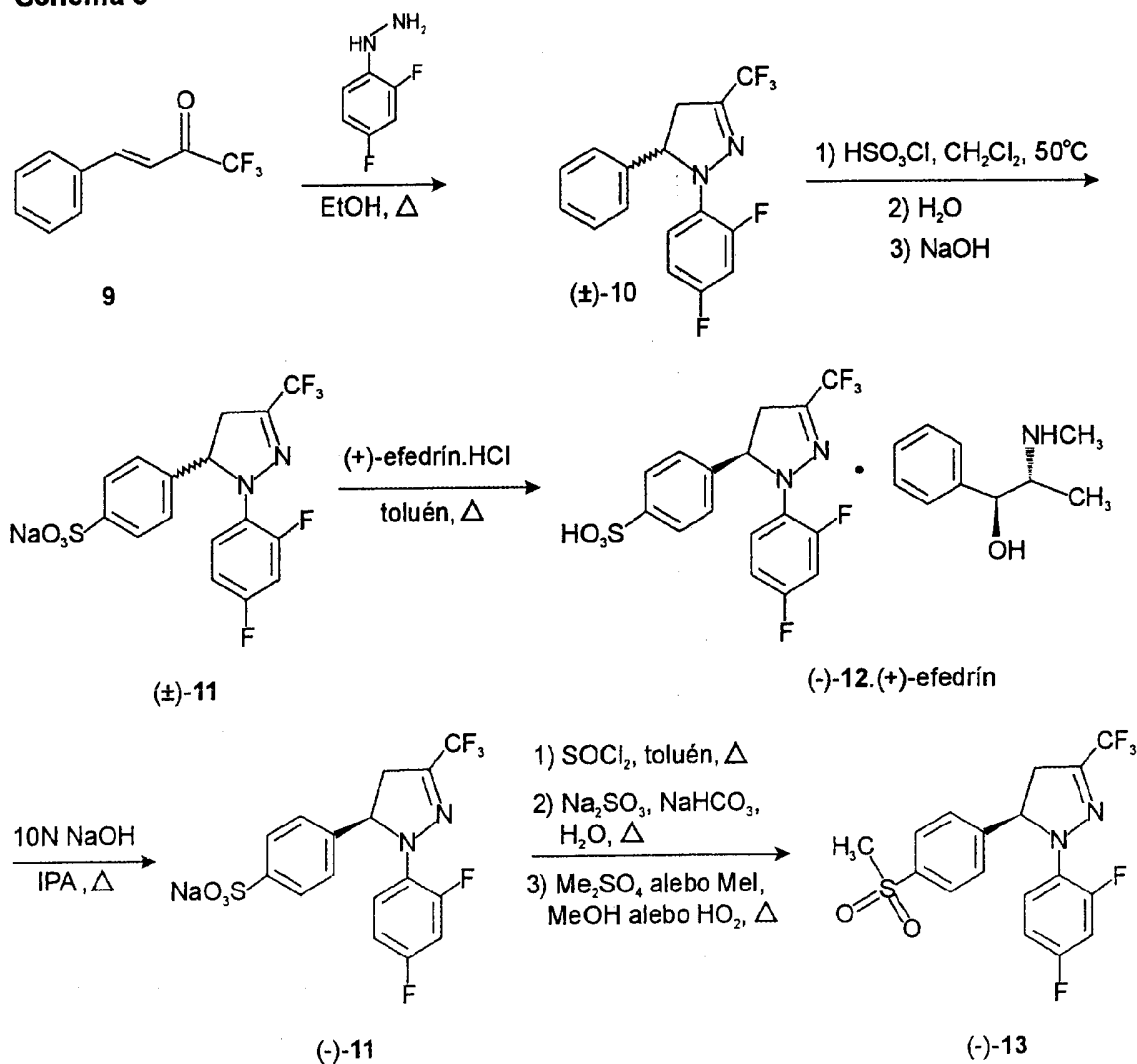
Schéma 1





Spôsob vyvinutý v predložennom vynáleze sa schematicky opisuje nižšie pre dva špecifické príklady: predne (schéma 2) pre získanie enantiomérne čistej zlúčeniny $(-)\text{-8}$.

Schéma 3



Zlúčenina (-)-8 sa syntetizovala v súlade s predloženým vynálezom spôsobom opísaným nižšie, so schematickým vyznačením určitých výhodných podmienok. Tretí stupeň zahrnuje rozdelenie racemickej zmesi ($\pm$)-6 na jej dva enantioméry s použitím (+)-efedrínu ako deliaceho činidla. Efedrín je vynikajúce deliace činidlo, pretože pri delení sa môžu použiť obidva enantioméry, ktoré je možno získať s vysokou enantiomérnou koncentráciou, sú komerčne dostupné, ľahko sa získavajú naspäť a dobre kryštalizujú. Zlúčenina (+)-8 sa pripravuje rovnakou syntetickou cestou ako v predchádzajúcom prípade, len sa zmení enantiomér efedrínu v deliacom postupe (krok 3). Syntéza racemickej zlúčeniny ($\pm$)-8 sa uskutoční rovnakým spôsobom s preskočením krokov vzťahujúcich sa k rozdeleniu, t.j. priamo reakciou kyslého chloridu s amoniakom alebo uhličitanom amónnym.

Prvá fáza pozostáva z prípravy pyrazolínu ($\pm$)-5 z (*E*)-1,1,1-trifluór-4-(2,4-difluórfenyl)-3-butén-2-ónu a fenylyhydrazínu vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v alkoholoch, ako je metanol, etanol alebo izopropanol, alebo bez rozpúšťadla. Reakcia prebieha v kyslom prostredí, ktoré môže predstavovať organická látka, akou je kyselina octová alebo kyselina *p*-toluénsulfónová, alebo anorganické činidlo, ako je kyselina chlorovodíková, prípadne zmes obidvoch, alebo namiesto toho v alkalickom prostredí, napríklad v piperidíne, piperazíne, hydroxide sodnom, hydroxide draselnom, metoxide sodnom alebo etoxide sodnom, alebo v ich zmesiach. Rovnaké kyslé alebo alkalické médium môže tiež vystupovať ako rozpúšťadlo. Najvhodnejšie teploty sa pohybujú od laboratórnej teploty do 150 °C a čas reakcie leží medzi 2 až 48 hodinami. Pyrazolín ($\pm$)-5 sa čistí pomocou kryštalizácie.

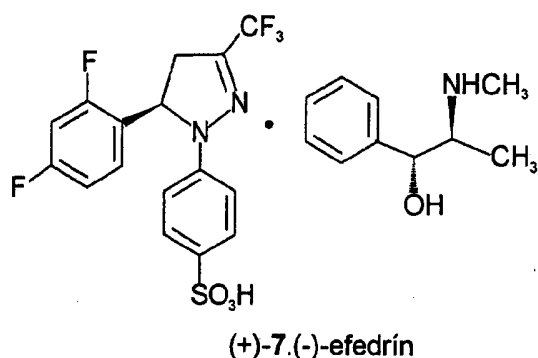
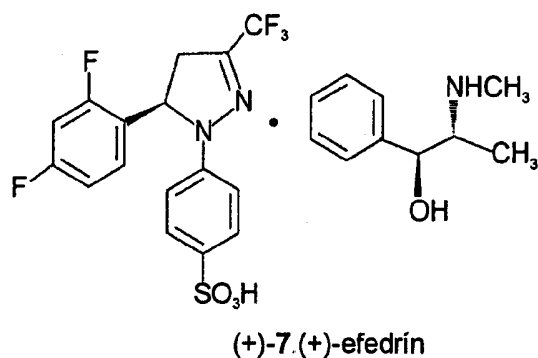
V druhom kroku sa urobí sulfonácia pyrazolínu ($\pm$)-5 s kyselinou chlórsulfónovou bez rozpúšťadla alebo s použitím chlórovaného rozpúšťadla, napríklad dichlórmétánu, pri teplote

pohybujúcej sa v rozmedzí medzi 0 °C a teplotou varu rozpúšťadla s poskytnutím odpovedajúcej kyseliny sulfónovej po reakcii s vodou. Prídavkom hydroxidu sodného sa vyzráža sulfonát sodný ($\pm$)-6.

V treťom kroku sa racemická zmes ($\pm$)-6 rozdelí na jej dva enantioméry vytvorením zmesi dvoch diastereoizomérnych solí a následnou separáciou jednej z nich vyzrážaním v rovnakom reakčnom médiu. Spôsob tohoto vynálezu netrpí vyššie zmienenými nedostatkami pri delení podobného produktu, ako je to v práci Mukai a spol. (*Can. J. Chem.* 1979, **57**, 360-366) a oddelenie dvoch diastereoizomérnych solí sa uskutoční v rovnakom reakčnom médiu behom procesu tvorby zmesi diastereoizomérnych solí, čo znamená, že je potrebná jediná kryštalizácia. Použitým deliacim činidlom je (+)-efedrín, pričom pomocou reakcie racemickej zmesi ($\pm$)-6 s hydrochloridom (+)-efedrínu v chlórovanom rozpúšťadle, napríklad v chloroforme a pri teplote pohybujúcej sa medzi laboratórnou teplotou a teplotou varu poskytuje zmes diastereoizomérnych solí a pri chladení sa vyzráža len (-)-7 enantiomér vo forme soli (+)-efedrínu s enantiomérnou čistotou nad 98 %. Odparením rozpúšťadla a následnou kryštalizáciou z alkoholu, napríklad z izopropanolu, alebo zo zmesi alkoholu a vody sa môže z filtrátu získať diastereoizomérna soľ (+)-7 a (+)-efedrínu. Okrem toho sa rovnakým spôsobom ako v kroku 3 schémy, ale s použitím hydrochloridu (-)-efedrínu, vyzrážaním získa diastereoizomérna soľ vytvorená (+)-7 a (-)-efedrínom a odparením rozpúšťadla a následnou kryštalizáciou z alkoholu, napríklad z izopropanolu, alebo zo zmesi alkoholu a vody, sa môže z filtrátu získať diastereoizomérna soľ (-)-7 a (-)-efedrínu.

Vo štvrtnej fázy ukázanej v reakčnej schéme sa uvoľňuje sulfonát sodný (-)-6 v enantiomérne čistej forme pomocou alkalického hydrolýzy soli (-)-7. (+)-efedrínu s vodným hydroxidom

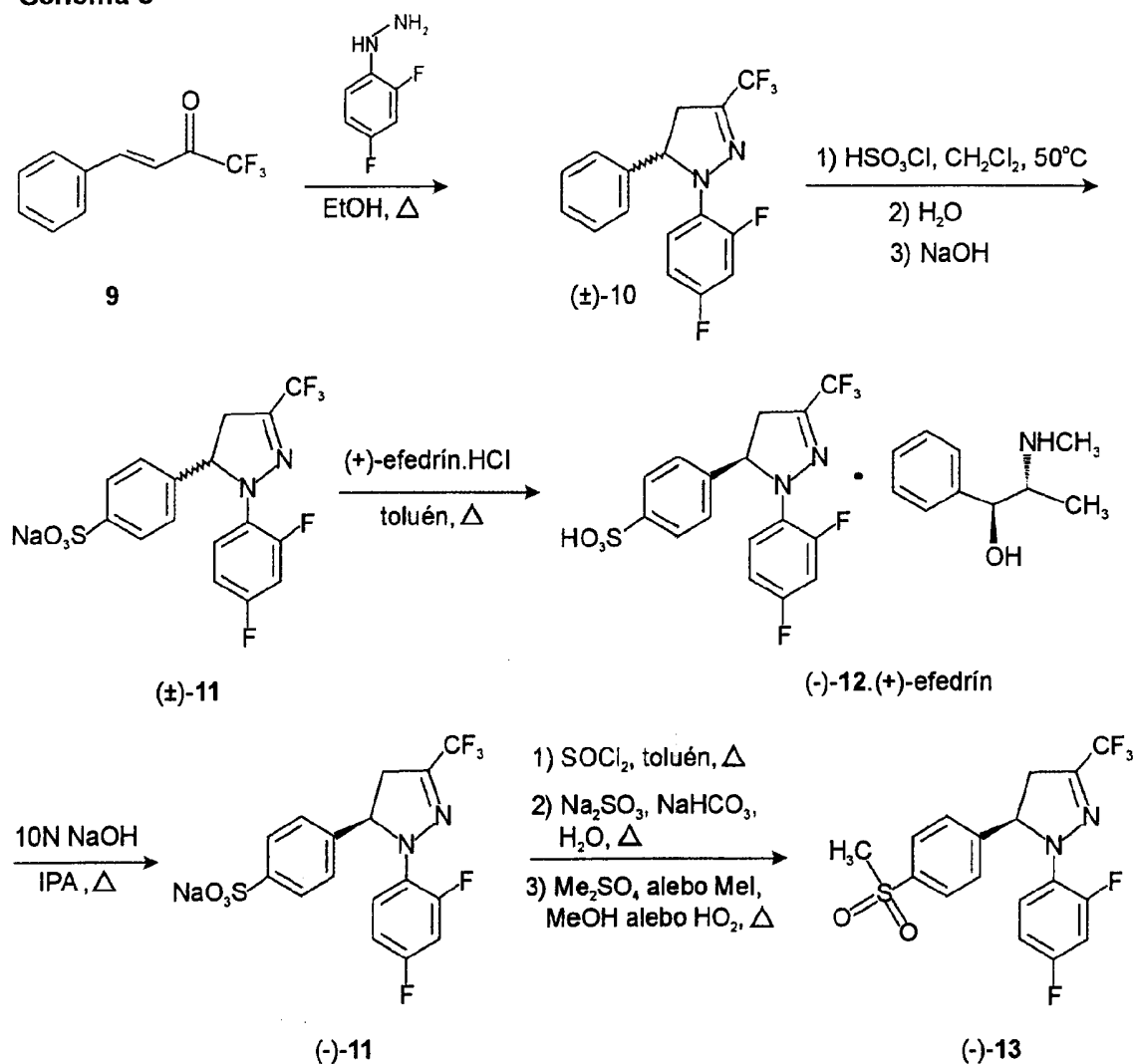
sodným a s použitím alkoholu, ako je izopropanol, ako rozpúšťadla. Z filtrátu sa jednoducho znovu získa efedrín pomocou eliminácie rozpúšťadla a okyslením zvyšku rozpusteného v etanole etanolovou kyselinou chlorovodíkovou. Enantiomér (+)-6 sa získa rovnakým spôsobom zo soli (+)-7.(+)-efedrín alebo (+)-7.(-)-efedrín.



Piaty a posledný krok ukázaný v schéme zahrnuje prípravu stereoizoméru (-)-8 s enantiomérnou čistotou väčšou ako 98 % pomocou reakcie opticky aktívneho sulfonátu sodného (-)-6 s tionylchloridom bez rozpúšťadla alebo vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v toluéne, pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou varu a následným vytvorením sulfónamidu prídavkom amoniaku alebo uhličitanu amónneho do reakčného média. Rovnakým spôsobom sa môže z (+)-6 získať enantiomér (+)-8. Vylúčením krokov vzťahujúcich sa k deleniu sa môže získať racemická zlúčenina (±)-8.

Schéma 3 ukazuje ďalší špecifický príklad na získanie predmetných zlúčenín vynálezu: pripravok (-)-13.

Schéma 3



Podľa preloženého riešenia sa zlúčenina **(-)-13** syntetizuje nižšie opísaným spôsobom, s vyznačenými výhodnými podmienkami v schéme. Tretia fáza zahŕňa rozdelenie racemickej zmesi **(±)-11** na dva enantioméry vytvorením zmesi diastereoizomérnych solí s použitím **(+)-efedrínu** ako deliaceho činidla, aby sa získal enantiomér **(-)-13**. Zlúčenina **(+)-13** sa pripraví rovnakou syntézou cestou ako v predchádzajúcom prípade s tým, že sa len zmení enantiomér efedrínu v deliacom postupe (krok 3). Syntéza racemickej zlúčeniny **(±)-13** sa uskutoční rovnakým spôsobom preskočením procesu tvorby efedrínovej soli a jej následnej hydrolýzy.

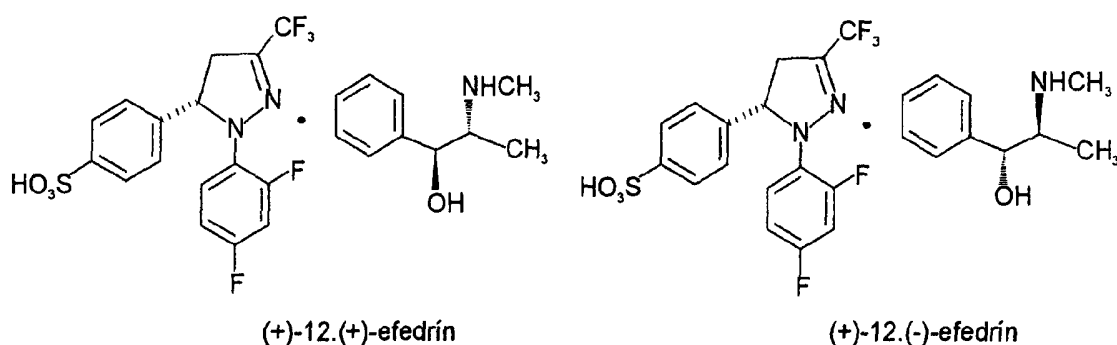
Prvý krok pozostáva z prípravy pyrazolínu ($\pm$)-10 z (*E*)-1,1,1-trifluór-5-fenyl-3-butén-2-ónu a hydrochloridu 2,4-difluórfenylhydrazínu vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v alkoholochoch, ako je etanol, alebo bez rozpúšťadla. Reakcia prebieha v kyslom prostredí, ako je kyselina octová alebo kyselina *p*-toluénsulfónová. Najvhodnejšie teploty ležia medzi laboratórnou teplotou a 110 °C a reakčné časy sú medzi 2 a 48 hodinami. Pyrazolín ($\pm$)-10 sa čistí pomocou kryštalizácie.

V druhom kroku sa urobí sulfonácia pyrazolínu ($\pm$)-10 s kyselinou chlórsulfónovou bez rozpúšťadla alebo s použitím chlórovaného rozpúšťadla, napríklad dichlórmétanu, pri teplote medzi 0 °C a teplotou varu rozpúšťadla s výťažkom odpovedajúcej kyseliny sulfónovej po reakcii s vodou. Prídavkom hydroxidu sodného sa vyzráža sulfonát sodný ($\pm$)-11.

V treťom kroku sa racemická zmes ($\pm$)-11 rozdelí na jej dva enantioméry vytvorením zmesi dvoch diastereoizomérnych solí a následnou separáciou jednej z nich vyzrážaním v rovnakom reakčnom médiu s tým, že je potrebná jediná kryštalizácia. Zmes diastereoizomérnych solí sa pripraví reakciou racemickej zmesi ($\pm$)-11 s hydrochloridom (+)-efedrínu vo vhodnom rozpúšťadle, ako je toluén, pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou varu. Pri chladení sa vyzráža len enantiomér (-)-12 vo forme soli (+)-efedrínu s enantiomérou čistotou 84 %. Z filtrátu sa môže získať diastereoizomérna soľ (+)-12 a (+)-efedrín. Okrem toho sa rovnakým spôsobom ako v kroku 3 schémy, ale s použitím hydrochloridu (-)-efedrínu, vyzrážaním získa diastereoizomérna soľ vytvorená (+)-12 a (-)-efedrínom a z filtrátu sa môže získať diastereoizomérna soľ (-)-12 a (-)-efedrín.

Vo štvrtom kroku ukázanom v reakčnej schéme sa získa sulfonát sodný (-)-11 v enantiomérou čistej forme pomocou alkalického hydrolyzy soli (-)-12. (+)-efedrínu s vodným

hydroxidom sodným a s použitím vody ako rozpúšťadla. Ako sa opisuje vyššie, z filtrátu sa jednoducho opäť získa efedrín okyslením zvyšku rozpusteného v etanole kyselinou chlorovodíkovou v etanole. Enantiomér (+)-11 sa získa rovnakým spôsobom zo soli (+)-12.(+)-efedrínu alebo (+)-12.(-)-efedrínu.



V piatom a poslednom krok ukázaný stereoizomér (-)-13 sa pripravil reakciou opticky aktívneho sulfonátu sodného (-)-11 s tionylchloridom v neprítomnosti rozpúšťadla alebo vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v toluéne, pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou varu s následným vytvorením sulfinátu sodného reakciou kyslého chloridu so siričitanom sodným v základnom vodnom médiu a nakoniec pomocou reakcie sulfinátu sodného získaného s metyljodidom alebo metylsulfátom v alkoholickom alebo vodnom reakčnom médiu. Rovnakým spôsobom sa z (+)-11 získa enantiomér (+)-13. Vylúčením krokov vzťahujúcich sa k deleniu je možné získať racemickú zlúčeninu ($\pm$)-13.

Riešenie deliaceho procesu predloženého vynálezu sa môže použiť na racemické zmesi (t.j. zmesi, kde sú dva enantioméry prítomné v pomere 1 : 1) alebo pre neracemické zmesi, v ktorých jeden z enantiomérov prevláda, pričom sa zmesi získajú akýmkoľvek fyzikálnym alebo chemickým spôsobom.

Nižšie sa na príkladoch predvádza spôsob prípravy niektorých zlúčenín, ktoré sú predmetom predloženého vynálezu.

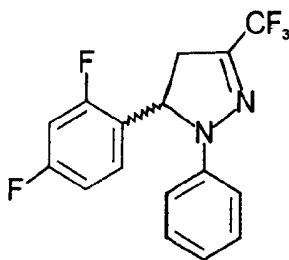
Tieto príklady sa uvádzajú len pre ilustráciu a nemajú sa žiadnym spôsobom považovať za obmedzenie rámca vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1:

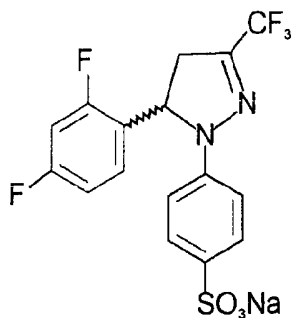
Príprava (-)-4-[5-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzensulfónamidu, (-)-8

Príprava (±)-1-fenyl-5-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazolu, (±)-5



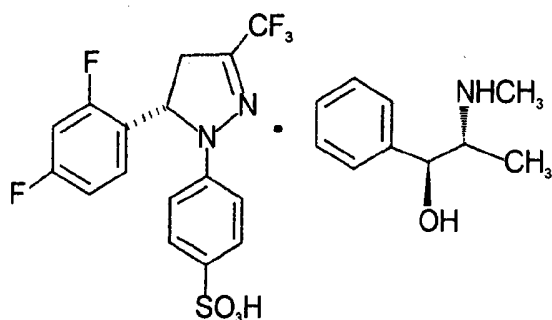
Do banky na objem 50 mL sa navážilo 2,66 g (11,2 mmol) (*E*)-1,1,1-trifluór-4-(2,4-difluórfenyl)-3-butén-2-ónu, 2,1 g (11,2 mmol) monohydrátu kyseliny *p*-toluénsulfónovej a 1,33 g (12,3 mmol) hydrochloridu fenyldiazónu a zmes sa zahrievala na 110 °C. Pre uľahčenie zmiešania počiatočnej zmesi sa môže použiť malé množstvo etanolu. Po asi dvoch hodinách (kontrola pomocou TLC) sa nechala zmes ochladiť a zriedila sa etylacetátom. Potom sa premyla nasýteným roztokom NaHCO₃, sušila sa s MgSO₄, filtrovala sa a rozpúšťadlo sa odparilo za nízkeho tlaku. Takto získaná surová látka (3,9 g) sa rekryštalizovala z metanolu (2 mL), aby sa vyzrážalo 3,67 g (65 %) pyrazolínu (±)-5: b. t. = 83-84 °C; IR (KBr) μ max (cm⁻¹) 1600, 1505, 1326; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,28-6,72 (m, 8H), 5,64 (dd, *J* = 13 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,8-3,6 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 17,2 Hz, *J* = 7 Hz, 1H).

Príprava (±)-4-[5-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(tri-fluórmetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-nátriumbenzénsulfonátu, (±)-6



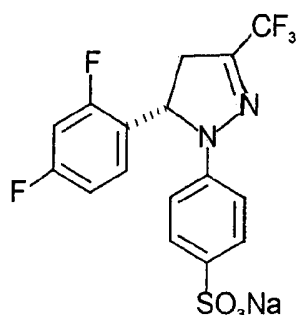
V 100 mL banke sa rozpustil pyrazolín (±)-5 (4,0 g, 12,27 mmol) v dichlórmetáne (12 mL). Zmes sa ochladila na 0 °C a po kvapkách sa pridala kyselina chlórsulfónová (0,82 mL, 12,27 mmol). Reakčná zmes sa za miešania dvadsať minút udržiavala pri tejto teplote, potom sa pri 4 °C pomaly pridala do vody (20 mL) a zmes sa miešala 14 hodín pri laboratórnej teplote. Oddelili sa dve fázy a vodná fáza sa premyla dichlórmetánom (5 mL). Vodná fáza sa zahustila na dve tretiny svojho počiatočného objemu a za miešania sa do nej pridal 1M roztok hydroxidu sodného vo vode (12,27 mL, 12,27 mmol). Tým sa vyzrážala biela pevná látka odpovedajúca sulfonátu sodnému (±)-6, ktorý sa odfiltroval, premyl ďalším množstvom vody a sušil (3,93 g, 75 % výťažok): b. t. = 292-295 °C; IR (KBr) μ max (cm⁻¹) 3430, 1600, 1570, 1425; ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD: 10/1) δ (ppm): 7,6 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,1-6,7 (m, 3H), 6,9 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,69 (dd, J = 12,6 Hz, J = 6,3 Hz, 1H).

Príprava (-)-4-[5-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzénsulfonátu
s (+)-efedrínom, (-)-7.(+)-efedrín



Do banky s objemom 2 L sa odmerali sulfonát sodný ($\pm$)-6 (3,95 g, 9,23 mmol), hydrochlorid (+)-efedrínu (1,86 g, 9,23 mmol) a chloroform (79 mL). Zmes sa 10 minút pretriasala a zahrievala k varu. Pomaly sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu za vyzrážania pevnej látky (2,49 g), ktorú predstavuje zmes soli (-)-7.(+)-efedrínu (enantioména čistota nad 98 %) a chloridu sodného vytvoreného v procese. Táto vzorka sa použije priamo v nasledujúcej reakcii. Ak sa vzorka rozpustí v malom množstve etylacetátu, premyje sa vodou, vysuší s MgSO_4 a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa čistá frakcia soli (-)-7.(+)-efedrínu: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -94,6$ ($c = 2$, MeOH); IR (KBr) $\mu \text{ max (cm}^{-1}\text{)}$ 3410, 3040, 2860, 2780, 1595, 1570, 1420; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 10/1) δ (ppm): 7,7 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,4-7,2 (m, 5H), 7,1-6,7 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 5,65 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,3 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,9-3,6 (m, 1H), 3,4-3,1 (m, 1H), 3,0 (dd, $J = 18,4$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,9 (široký pás, 1H), 1,0 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

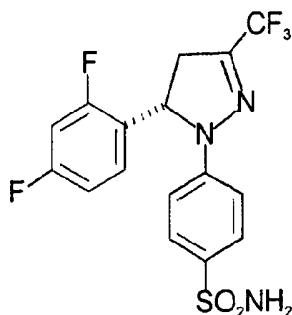
Príprava (-)-4-[5-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-nátriumbenzénsulfonátu, (-)-6



Do 50 mL banky sa pridal izopropanol (50 mL) a zmes soli (-)-7.(+)-efedrínu (enantioména čistota nad 98 %) a chloridu sodného (2,49 g). Získaná suspenzia sa pretriasala a pridal sa do nej 10 M hydroxid sodný (0,4 mL). Roztok sa zahrieval 10 minút k varu a potom sa pomaly nechal ochladiť na laboratórnu teplotu. Získala sa zrazenina, ktorá po filtrácii, premytí izopropanolom a vysušením odpovedala zmesi chloridu sodného a nátriiumsulfonátu (-)-6 (1,86 g), ktorá sa priamo použije na prípravu (-)-8. Pre stanovenie optickej rotácie zlúčeniny (-)-6, je možné časť vzorky premytím vodou vyčistiť:

$$[\alpha]_{20}^D = -170,1 \quad (c = 1, \text{MeOH}).$$

Príprava (-)-4-[5-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzénsulfónamidu, (-)-8



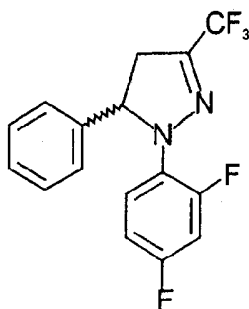
Do banky s objemom 1 L sa vložila vzorka (72 g) zmesi nátriiumsulfonátu (-)-6 (48,3 g, 112,8 mmol) a NaCl (23,7 g) s toluénom (250 mL). Suspenzia sa zahrievala na 60 °C, pridal sa tionylchlorid (18 mL, 247,5 mmol) a zmes sa zahrievala k varu a udržiavala sa pri tejto teplote prinajmenšom dve hodiny. Reakcia sa ukončila potom, čo sa vytvoril kyslý chlorid a prebytok tionylchloridu sa odstránil pomocou azeotropickej destilácie s toluénom (190 mL, 76 °C pri 60 mm Hg, 1 mm Hg = 133,3 Pa). Pridal sa ďalší toluén (190 mL) a destilácia prebehla za rovnakých podmienok.

Pre prípravu sulfónamidu sa predchádzajúca vzorka zriedila toluénom (190 mL), zmes sa ochladila na 70 °C, pridal sa uhličitan amónny (22,6 g, 235 mmol), zmes sa zahriala na 90 °C a dve hodiny sa pretriasala pri tejto teplote. Keď sa reakcia ukončila (ak je potrebné, pridá sa ďalší uhličitan amónny), pridala sa voda (300 mL) a zmes sa udržiavala 30 minút pri teplote 90 °C. Zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a pridával sa 17,5 % roztok HCl vo vode, až sa hodnota pH ustálila na pH = 6 - 7 a miešanie pokračovalo ďalších 10 minút. Vyzrážaná pevná látka sa odfiltrovala, premyla toluénom a sušila sa za poskytnutia sulfónamidu (-)-8 (38,4 g, 84 % výťažok). Produkt sa môže rekryštalizovať zo zmesi izopropanolu s vodou (60 : 40) za výťažku produktu s enantiomérnou čistotou vyššou ako 99 %: b. t. = 173-174 °C, $[\alpha]_{20}^D = -192,8$ ($c = 1$, MeOH); IR (KBr) μ max (cm^{-1}) 3310, 3230, 1600, 1500, 1430; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7,76 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,1-6,75 (m, 3H), 5,71 (dd, $J = 12,4$ Hz, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,9-3,7 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 19,8$ Hz, $J = 6,2$ Hz, 1H).

Príklad 2:

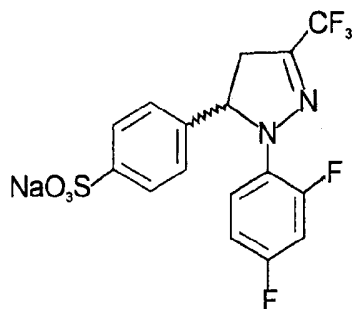
Príprava (-)-1-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazolu, (-)-13

Príprava ($\pm$)-1-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazolu, ($\pm$)-10



Do 50 mL banky sa vložil (*E*)-1,1,1-trifluór-5-fenyl-3-butén-2-on (3,04 g, 15,2 mmol), monohydrát kyseliny *p*-toluén-sulfónovej (2,9 g, 15,2 mmol) a hydrochlorid 2,4-difluórfenylhydrazínu (3,01 g, 16,7 mmol) a zmes sa zahrievala na teplotu 110 °C. Pre uľahčenie prípravy východzej zmesi sa môže použiť malé množstvo etanolu. Po asi dvoch hodinách (kontrolované TLC) sa zmes nechala ochladiť a zriedila sa etylacetátom. Premyla sa nasýteným roztokom NaHCO₃, sušila sa s MgSO₄, filtrovala sa a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Takto získaný surový produkt sa rekryštalizoval z izopropanolu (1 g/1 mL) s vyzrážaním 3,95 g (80 %) pyrazolínu (±)-10: b. t. = 52-54 °C; IR (KBr) μ max (cm⁻¹) 1598, 1511, 1414, 1324; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,4-6,6 (m, 8H), 5,7-5,4 (m, 1H), 3,8-3,5 (m, 1H), 3,30-3,0 (m, 1H).

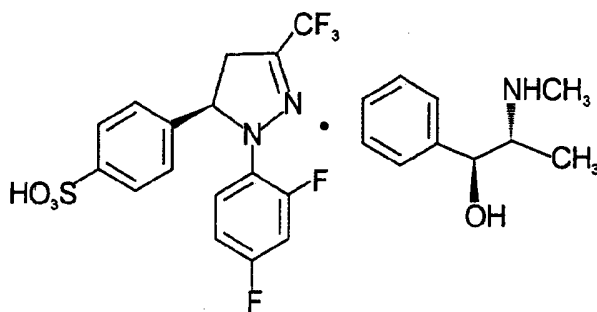
Príprava (±)-4-[1-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-nátriumbenzénsulfonátu, (±)-11



Vo 100 mL banke sa rozpustil pyrazolín (±)-10 (3,0 g, 9,2 mmol) v dichlórmetáne (1,5 mL). Zmes sa ochladila na 0 °C a po kvapkách sa do nej pridala kyselina chlór-sulfónová (6,1 mL, 92 mmol). Banka sa napojila na chladenie a teplota sa zvýšila na 50 °C a pri tejto teplote sa zmes pretriasala ďalších 5 hodín (kontrola TLC). Zmes sa nechala ochladiť a zriedila sa dichlórmetánom (90 mL) a reakčná zmes sa pri 4 °C pomaly pridala do vody (90 mL). Dve fáze sa oddelili a vodná fáza sa dvakrát extrahovala dichlórmetánom (25 mL). Organická fáza sa sušila s MgSO₄, filtrovala a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku.

Získaný surový produkt (3,6 g) sa vložil do 25 mL banky napojenej na chladienie a pridala sa voda (13,4 mL). Suspenzia sa zahriala na 70 °C a pomaly sa za miešania pridával 10 M roztok hydroxidu sodného vo vode (1,7 mL, 17,04 mmol). Zmes sa zahriala k varu a udržiavala sa 10 minút pri tejto teplote. Nechala sa pomaly ochladiť na laboratórnu teplotu za vyzrážania bielej pevnej látky, ktorá odpovedá natriumsulfonátu ($\pm$)-11, ktorý sa filtroval, premyl ďalším množstvom vody a sušil (3,0 g, 82 % výťažok): b. t.: 271-273 °C; IR (KBr) μ max (cm^{-1}) 3477, 1617, 1513, 1416; ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,3-7,0 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,4 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,9 (m, 1H).

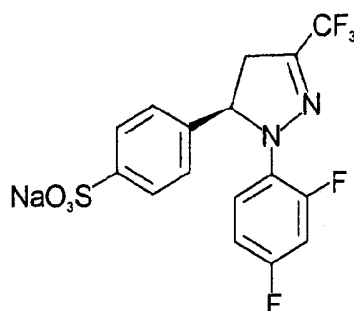
Príprava (-)-4-[1-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-benzénsulfonátu
s (+)-efedrínom, (-)-12.(+)-efedrín



Do 50 mL banky sa vložil natriumsulfonát ($\pm$)-11 (2,45 g, 5,72 mmol), hydrochlorid (+)-efedrínu (1,15 g, 5,72 mmol) a toluén (24,5 mL). Zmes sa pretriasala a zahrievala 10 minút k varu. Nechala sa pomaly ochladiť na laboratórnu teplotu za vyzrážania pevnej látky, ktorá sa odfiltrovala a premyla ešte toluénom. Takto sa získalo 1,18 g zmesi soli (-)-12.(+)-efedrínu (enantioméerna čistota 84 %) a chloridu sodného, ktorý sa tvorí behom postupu. Táto vzorka sa použila priamo v nasledujúcej reakcii; IR (KBr) μ max (cm^{-1}) 3377, 3031, 1603, 1515, 1399; ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 10/1) δ (ppm): 7,76 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,4-7,2 (m, 6H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,75 (m, 2H), 5,6 (m, 1H),

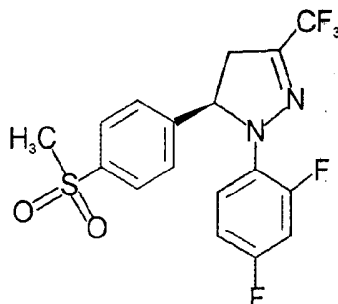
5,35 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,15-3,0 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

Príprava (-)-4-[1-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-nátriumbenzénsulfonátu, (-)-11



Do 10 mL banky sa odmerala voda (2,8 mL) a 1 g zmesi chloridu sodného (28 % celkovej hmotnosti) a soli (-)-7.(+)-efedrínu. Získaná suspenzia sa pretriasala a pridal sa k nej 10 M hydroxid sodný (0,3 mL). Roztok sa zahrieval 10 minút k varu a potom sa nechal pomaly ochladiť na laboratórnu teplotu. Získaná zrazenina po filtrácii, premytí vodou a vysušením odpovedá nátriumsulfonátu (-)-11 (0,34 g), ktorý sa priamo použije na prípravu zlúčeniny (-)-13: $[\alpha]_{20}^D = -104,3$ ($c = 1$, MeOH).

Príprava (-)-1-(2,4-difluórfenyl)-4,5-dihydro-5-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazolu, (-)-13

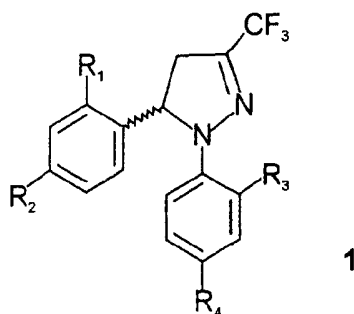


Zlúčenina (-)-11 (230 mg, 0,54 mmol) sa rozpustila v toluéne v 10 mL banke. Suspenzia sa zahrievala na 60 °C,

pridal sa tionylchlorid (88 μ L, 1,18 mmol) a najmenej dve hodiny sa udržiavala na uvedenej teplote. Ku koncu reakcie tvorby kyslého chloridu sa odstránil prebytok tionylchloridu pomocou azeotropnej destilácie s toluénom (76 °C pri 60 mm Hg, 1 mm Hg = 133,3 Pa). Pridal sa ďalší toluén (1 mL) a destilácia prebehla za rovnakých podmienok. K takto získanému surovému produktu sa pridala voda (1,15 mL), NaHCO₃ (95 mg, 1,13 mmol) a Na₂SO₃ (124 mg, 0,97 mmol) a zmes sa zahrievala na teplotu 75 °C. Pri tejto teplote sa zmes udržiavala dve hodiny a potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku a k surovému produktu sa pridala metanol (14 mL). Po jednej hodine pri teplote varu sa zmes za horúca filtrovala a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Takto získaná pevná látka (297 mg) sa rozpustila v metanole (2,8 mL) a pridala sa k nej metyljodid (44 μ L, 0,7 mmol). Zmes sa zahrievala na 55 °C a 16 hodín sa udržiavala pri tejto teplote. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku s výťažkom 168 mg (77 %) surového produktu. Produkt sa môže rekryštalizovať zo zmesi toluénu s cyklohexánom: b. t. = 86-89 °C; $[\alpha]_{20}^D = -86,1$ (c = 1, CH₃OH); IR (KBr) μ max (cm⁻¹) 1598, 1513, 1416; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,5-7,2 (m, 3H), 6,9-6,6 (m, 2H), 5,7 (dd, J = 6,5 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 3,8-3,6 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 1H), 3,02 (s, 3H).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy zlúčenín so všeobecným vzorcom 1, ktorý zahrnuje racemické zmesi ($\pm$)-1 a enantiomérne čisté zlúčeniny (-)-1 a (+)-1,



kde

R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy,

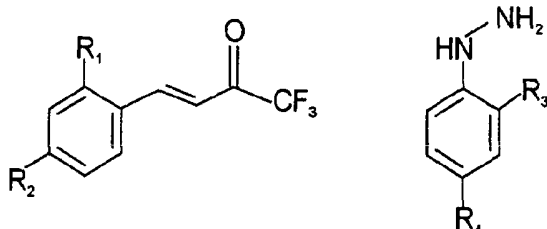
R_2 predstavuje atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetyloxy, metylsulfonyl alebo aminosulfonyl,

R_4 predstavuje atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetyloxy, metylsulfonyl alebo aminosulfonyl,

s výhradou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 je skupina metylsulfonyl alebo aminosulfonyl,

vyznačujúci sa tým, že zahrnuje prípravu racemickej zmesi všeobecného vzorca ($\pm$)-1 pomocou reakcie (*E*)-1,1,1-trifluór-4-aryl-3-butén-2-ónu s fenyldiazónom, kde R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy a R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl,

trifluórmetyl, metoxy alebo trifluórmetoxy, s podmienkou, že aspoň jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje atóm vodíka,



aby sa získal pyrazolín so všeobecným vzorcom (±)-1, kde R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy a R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy alebo trifluórmetoxy, s podmienkou, že aspoň jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje atóm vodíka;

tiež sa vyznačujúci tým, že zahrnuje reakciu tohoto pyrazolínu s kyselinou chlórsulfónovou, aby sa vytvoril pyrazolín so všeobecným vzorcom (±)-1, kde R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy a R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetoxy alebo sulfonylchlorid, s podmienkou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonylchlorid (SO_2Cl), alebo reakciu s kyselinou chlórsulfónovou nasledovanou reakciou s hydroxidom sodným, aby sa vytvoril pyrazolín so všeobecným vzorcom (±)-1, kde R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy a R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetoxy alebo sulfonát sodný, s podmienkou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonátu sodného (SO_3Na);

tiež sa vyznačujúci tým, že zahrnuje reakciu posledne menovaného pyrazolínu s tionylchloridom, aby sa vytvoril pyrazolín so všeobecným vzorcom $(\pm)$ -1, kde R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy a R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetoxi alebo sulfonylchlorid, s podmienkou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonylchlorid (SO_2Cl);

ďalej sa vyznačujúci tým, že zahrnuje reakciu posledne menovaného pyrazolínu s uhličitanom amónnym či amoniakom alebo siričitanom sodným a metyljodidom alebo metylsulfátom, aby sa vytvorila racemická zmes so všeobecným vzorcom $(\pm)$ -1, kde R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy a R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetoxi, metylsulfonyl alebo aminosulfonyl, s podmienkou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu metylsulfonyl (SO_2CH_3) alebo skupinu aminosulfonyl (SO_2NH_2),

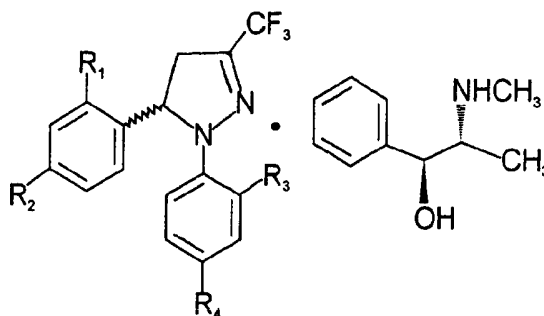
a konečne sa vyznačujúci tým, že zahrnuje prípravu enantiomérne čistých zlúčenín so všeobecným vzorcom 1 pomocou rozdelenia racemickej zmesi všeobecného vzorca $(\pm)$ -1, kde R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy a R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmetoxi alebo natriumsulfonát, s podmienkou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonátu sodného (SO_3Na), na jej enantioméry pomocou reakcie s opticky aktívnym efedrínom s následným vytvorením sodnej soli každého

enantioméru, reakciu s tionylchloridom nasledovanú reakciou so siričitanom sodným a metyljodidom alebo metylsulfátom, aby sa získali oddelené enantioméry čistých zlúčenín so všeobecným vzorcom $(-)-1$ a $(+)-1$, kde R_1 a R_3 , rovnaké alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl alebo metoxy a R_2 a R_4 predstavujú atóm vodíka, chlóru, fluóru, skupinu metyl, trifluórmetyl, metoxy, trifluórmethoxy, metylsulfonyl alebo aminosulfonyl, s podmienkou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu metylsulfonyl (SO_2CH_3) alebo skupinu aminosulfonyl (SO_2NH_2).

2. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že zahrnuje reakciu $(E)-1,1,1$ -trifluór-4-aryl-3-butén-2-ónu s fenylhydrazínom v alkohole zahrnujúcom etanol a izopropanol alebo bez rozpúšťadla v prostredí organickej kyseliny, ktorá zahrnuje kyselinu octovú alebo kyselinu p-toluénsulfónovú alebo v anorganické kyseline, ktorá zahrnuje kyselinu chlorovodíkovú, alebo v alkalickom prostredí zaistenom piperidínom, piperazínom, hydroxidom sodným, hydroxidom draselným, metoxidom sodným alebo etoxidom sodným pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od teploty okolia do $150\text{ }^\circ\text{C}$ počas 2 až 48 hodín.
3. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že zahrnuje reakciu pyrazolínu so všeobecným vzorcom $(\pm)-1$, kde substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké ako v nároku 1, s výhradou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje atóm vodíka, s kyselinou chlór-sulfónovou bez rozpúšťadla alebo s použitým chlór-ovaného rozpúšťadla pri teplote medzi $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$ a potom reakciu s hydroxidom sodným, aby sa vytvoril pyrazolín so všeobecným vzorcom $(\pm)-1$, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonátu sodného (SO_3Na) a substituenty R_1 , R_2 , R_3

a R_4 sú rovnaké, ako je naznačené v nároku 1.

4. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že zahrnuje reakciu pyrazolínu všeobecného vzorca $(\pm)$ -1, kde substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa naznačuje v nároku 1, s výhradou, že jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonátu sodného (SO_3Na), s tionylchloridom vo vhodnom rozpúšťadle zahrnujúcom toluén pri teplote medzi 40°C a teplotou varu počas 2 až 24 hodín a potom reakciu s uhličitanom amónnym či amoniakom alebo s tionylchloridom s následnou reakciou so siričitanom sodným a metyljodidom alebo metylsulfátom v toluéne, metanole alebo vo vode pri teplote medzi 40°C a teplotou varu v čase pohybujúcom sa medzi 1 a 12 hodinami, aby sa vytvoril pyrazolín so všeobecným vzorcom $(\pm)$ -1, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu metylsulfonyl (SO_2CH_3) alebo skupinu aminosulfonyl (SO_2NH_2) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1.
5. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že zahrnuje rozdelenie racemickej zmesi $(\pm)$ -1, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonátu sodného (SO_3Na) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa naznačuje v nároku 1, pomocou reakcie s $(+)$ -efedrínom vo vhodnom rozpúšťadle zahrnujúcom chloroform a toluén, oddelením diastereoizomérnych solí $(-)$ -1. $(+)$ -efedrínu a $(+)$ -1. $(+)$ -efedrínu pomocou kryštalizácie, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu kyseliny sulfónovej (SO_3H) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1,



1.(+)-efedrín

rozdelenie vytvorených sodných solí (-)-1 a (+)-1 vo vodnom médiu alebo v alkohole zahrnujúcom izopropanol, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonátu sodného (SO_3Na) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa naznačuje v nároku 1, reakciou každého enantioméru s tionylchloridom a potom s uhličitanom amónnym či amoniakom alebo namiesto toho reakciu s tionylchloridom, po ktorej nasleduje reakcia so siričitanom sodným a metyljodidom alebo metylsulfátom podľa nároku 3, aby sa oddelene vytvorili enantiomérne čisté pyrazolíny (-)-1 a (+)-1, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu metylsulfonyl (SO_2CH_3) alebo skupinu aminosulfonyl (SO_2NH_2) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1.

6. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že zahrnuje rozdelenie racemickej zmesi ($\pm$)-1, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonátu sodného (SO_3Na) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1, pomocou reakcie s (-)-efedrínom vo vhodnom rozpúšťadle zahrnujúcom chloroform a toluén, oddelením diastereoizomérnych solí (-)-1.(-)-efedrínu (+)-1.(-)-efedrínu pomocou kryštalizácie, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu kyseliny sulfónovej (SO_3H) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1, rozdelením vytvorených sodných

solí (-)-1 a (+)-1 vo vodnom médiu alebo v alkohole zahrnujúcom izopropanol, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu sulfonátu sodného (SO_3Na) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa naznačuje v nároku 1, reakciu každého enantioméru s tionylchloridom a potom s uhličitanom amónnym či amoniakom alebo namiesto toho s tionylchloridom nasledovanou reakciou so siričitanom sodným a metyljodidom alebo metylsulfátom podľa nároku 3, aby sa oddelene vytvorili enantiomérne čisté pyrazolíny (-)-1 a (+)-1, kde jeden zo substituentov R_2 alebo R_4 predstavuje skupinu metylsulfonyl (SO_2CH_3) alebo skupinu aminosulfonyl (SO_2NH_2) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1.