



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ³ : C07D231/12	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 83/ 00330 (43) Date de publication internationale: 3 février 1983 (03.02.83)
---	----	---

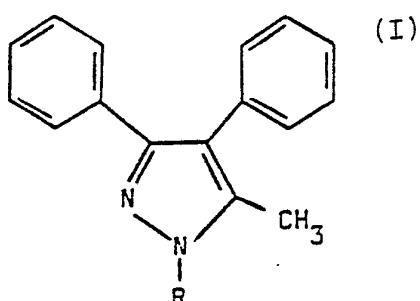
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR82/00114 (22) Date de dépôt international: 6 juillet 1982 (06.07.82) (31) Numéro de la demande prioritaire: 81/13741 (32) Date de priorité: 15 juillet 1981 (15.07.81) (33) Pays de priorité: FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PHARMINDUSTRIE [FR/FR]; 35, quai du Moulin de Cage, F-92231 Gennevilliers (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : BONDIOU, Jean-Claude [FR/FR]; 36, place Jules Ferry, F-92120 Montrouge (FR). LEGRAND, Jean-Jacques [FR/FR]; 59, boulevard Saint-Marcel, F-75013 Paris (FR). (74) Mandataire: BLACHE, Yvon; P C U K Produits Chimiques UGINE KUHLMANN, Service Propriété Industrielle, Tour Manhattan-La Défense 2, 5 & 6, place de l'Iris, F-92400 Courbevoie (FR).	(81) Etats désignés: AU, DK, FI, HU, JP, NO, US. Publiée Avec rapport de recherche internationale.
---	--

(54) Title: NEW PROCESS FOR THE PREPARATION OF DIPHENYL-3,4 METHYL-5 PYRAZOLE DERIVATIVES

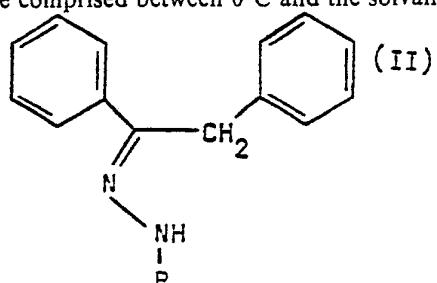
(54) Titre: NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU DIPHENYL-3,4 METHYL-5 PYRAZOLE

(57) Abstract

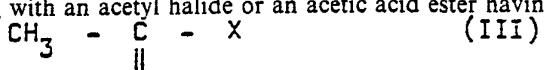
Process for the preparation of compounds having the formula:



wherein R is a straight or branched alkyl group, having from 1 to 6 atoms of carbon or a phenyl group, characterized in that a hydrazone is reacted within an aprotic polar solvant and at a temperature comprised between 0°C and the solvant boiling temperature, in presence of a base, said hydrazone having the formula:



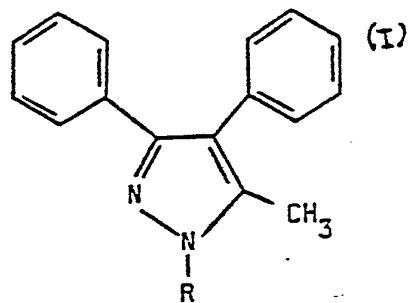
wherein R has the same meaning as in the formula (I), with an acetyl halide or an acetic acid ester having the formula:



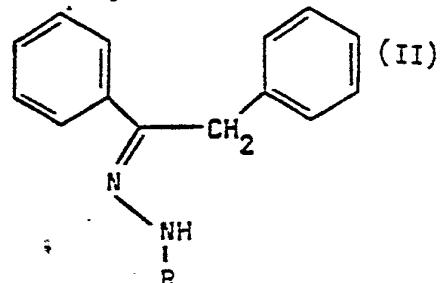
wherein X represents a halogen atom or a lower alkoxy group. The compounds of formula (I) are particularly useful for the preparation of drugs.

(57) Abrégé

Procédé de préparation des composés de formule:



dans laquelle R est un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle, caractérisé en ce que l'on fait réagir, au sein d'un solvant polaire aprotique et à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence d'une base, une hydrazone de formule:



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), avec un halogénure d'acétyle ou un ester de l'acide acétique de formule:



dans laquelle X désigne un atome d'halogène ou un groupe alcoxy bas. Les composés de formule (I) sont utilisables en particulier pour la préparation de médicaments.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

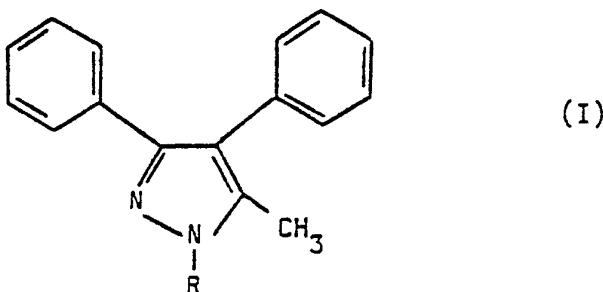
AT	Autriche	KP	République populaire démocratique de Corée
AU	Australie	LI	Liechtenstein
BE	Belgique	LK	Sti Lanka
BR	Brésil	LU	Luxembourg
CF	République Centrafricaine	MC	Monaco
CG	Congo	MG	Madagascar
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suède
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SU	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique

- 1 -

Nouveau procédé de préparation de dérivés du diphényl-3,4
méthyl-5 pyrazole

La présents invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de dérivés du diphényl-3,4 méthyl-5 pyrazole de formule générale :

10



15

dans laquelle R représente un groupe alkyle, linéaire ou rami-
fié, comportant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle.

20

Il est déjà connu de préparer les composés de formule (I) par réaction, à température élevée, d'une synnone avec un hydrocarbure acétylénique (cf. brevet américain n° 3 254 093). Il est également connu de préparer les diphényl-3,5 méthyl-1 pyrazole et diphényl-1,3 pyrazole par réaction du butyllithium avec les méthylhydrazone et phénylhydrazone dérivés de l'acétophénone, condensation des produits obtenus avec respectivement le benzoate de méthyle et le formiate de méthyle, et cyclisation en milieu acide des produits obtenus (cf. BEAM, SANDIFER, FOOTE, HAUSER, *Synthetic Communications*, 6 (1), 5-10, 1976).

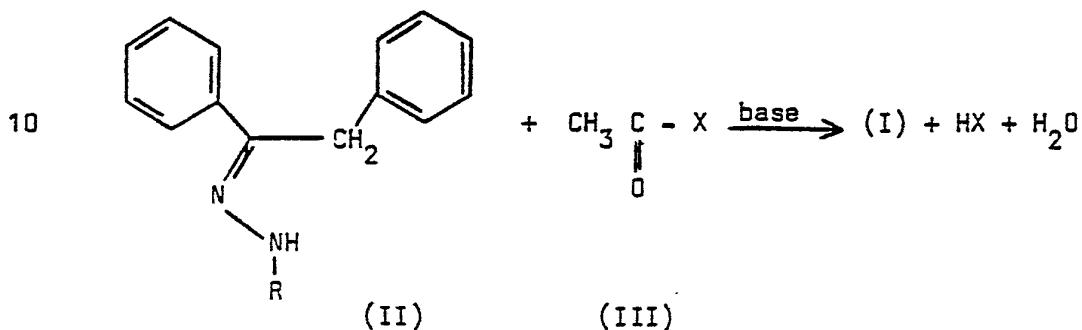
30

Le procédé selon l'invention consiste à faire réagir, au sein d'un solvant polaire aprotique et en présence d'une base, à une température qui peut aller de 0°C jusqu'à la température d'ébullition du solvant et qui est de préférence de 20°C à 80°C, une hydrazone de formule (II), dans laquelle R a la même significa-
tion que dans la formule (I), avec un halogénure d'acétyle ou

- 2 -

un ester de l'acide acétique de formule (III), dans laquelle X désigne un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, ou un groupe alcoxy bas, en particulier méthoxy ou éthoxy.

5 La réaction peut être schématisée comme suit :



15 Comme solvants polaires aprotiques utilisables on peut citer en particulier la N-méthylpyrrolidone et le diglyme (éther diméthylique du diéthylèneglycol). Comme bases utilisables on peut citer en particulier l'hydrure de sodium ou de potassium, l'hydroxyde de potassium et les alcoolates de métaux alcalins, particulièrement le méthylate de sodium et le tertiobutylate de potassium. Comme composé de formule (III) on emploie de préférence un halogénure d'acétyle, en particulier le chlorure d'acétyle.

25 Selon une première variante du procédé selon l'invention, on fait d'abord réagir l'hydrazone de formule (II) avec la base au sein du solvant polaire aprotique, à une température qui peut aller de 0°C jusqu'à la température d'ébullition du sol-
30 vant et qui est de préférence de 20°C à 80°C, puis on fait réagir *in situ* le produit intermédiaire ainsi formé avec le composé de formule (III), à une température qui peut aller de 0°C jusqu'à la température d'ébullition du solvant et qui est de préférence de 20°C à 80°C. Dans cette première variante la base utilisée de préférence est l'hydrure de sodium ou l'hydrure
35

- 3 -

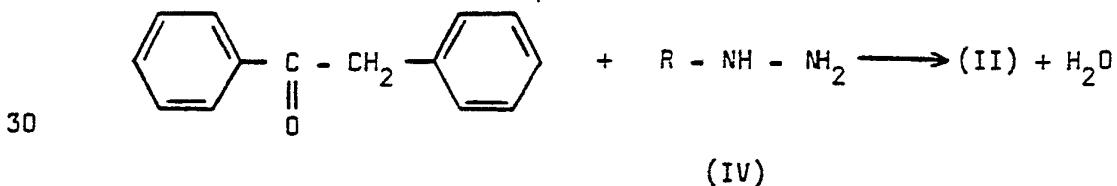
de potassium.

5 Selon une deuxième variante du procédé selon l'invention, on fait d'abord réagir l'hydrazone de formule (II) avec le composé de formule (III) sous forme d'halogénure d'acétyle au sein d'un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure aromatique, en particulier le benzène ou le toluène, à une température de 0°C à 40°C et en présence d'une amine tertiaire telle que la pyridine ou la tri-éthylamine, puis on fait réagir le composé intermédiaire ainsi 10 formé avec la base au sein du solvant polaire aprotique, à une température qui peut aller de 0°C jusqu'à la température d'ébullition du solvant et qui est de préférence de 20°C à 80°C. Dans cette deuxième variante la base utilisée de préférence est l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

15

Les composés de formule (I) peuvent être isolés à partir des milieux réactionnels obtenus dans les procédés précédemment décrits en coulant le milieu réactionnel dans de l'eau à une température comprise entre 0°C et 20°C et en séparant le précipité formé.

20 25 Les hydrazones de formule (II) peuvent être préparées par condensation de la désoxybenzoïne avec les hydrazines de formule (IV), dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), selon le schéma réactionnel suivant :



35 Cette condensation peut être effectuée en particulier au sein d'un hydrocarbure aromatique tel que le benzène ou le toluène, auquel cas il n'est pas nécessaire d'isoler l'hydrazone de

- 4 -

formule (II) si l'on pratique le procédé selon l'invention selon sa deuxième variante.

5 Les dérivés du diphenyl-3,4 méthyl-5 pyrazole de formule (I) sont des produits intermédiaires utilisables par exemple pour la préparation de médicaments.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

10 EXEMPLE 1 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

Sous atmosphère d'azote, 4,5 g d'hydrure de sodium à 80 % (1,5 . 10⁻¹ mole) sont mis en suspension dans 50 ml de N-méthyl-pyrrolidone. On chauffe à 40°C et on introduit, en 30 minutes, 15 sous agitation, 14,25 g de la phénylhydrazone de la désoxybenzoïne (5 . 10⁻² mole) dissous dans 90 ml de N-méthylpyrrolidone. On chauffe 4 heures à 60°C sous agitation, puis on refroidit à température ambiante et on introduit, en 15 minutes, 15 ml de chlorure d'acétyle dilués dans 10 ml de N-méthylpyrrolidone. 20 La solution rouge devient jaune. On agite 30 minutes à température ambiante, puis on coule dans 500 ml d'eau, sous agitation. On filtre le précipité obtenu et le lave par 3 fois 30 ml d'eau. On sèche sous vide jusqu'à poids constant. On obtient ainsi 14,5 g de triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole, ce qui correspond à un 25 rendement de 93,5 %.

Après recristallisation dans l'éthanol, ce produit fond à 148°C.

30 EXEMPLE 2 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

On opère comme à l'exemple 1, en partant de 2,85 g (1 . 10⁻² mole) de la phénylhydrazone de la désoxybenzoïne, 3 ml de chlorure d'acétyle, et 1,62 g (3 . 10⁻² mole) de méthylate de sodium à la place de l'hydrure de sodium. On obtient 1,25 g (ce qui 35 correspond à un rendement de 40 %) de triphényl-1,3,4 méthyl-5



- 5 -

pyrazole, qui fond à 147 - 148°C.

EXEMPLE 3 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

5 On opère comme à l'exemple 1, en partant de 2,85 g de la phénylhydrazone de la désoxybenzoïne, 3 ml de chlorure d'acétyle, et 1,12 g de tertiobutylate de potassium à la place de l'hydrure de sodium. On obtient 1,56 g (ce qui correspond à un rendement de 50 %) de triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole, qui fond à 147-148°C.

10

EXEMPLE 4 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

15 On opère comme à l'exemple 1, en partant de 2,85 g de la phénylhydrazone de la désoxybenzoïne, 900 mg ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hydrure de sodium à 80 %, et 3 ml d'acétate d'éthyle à la place du chlorure d'acétyle. On obtient 930 mg (ce qui correspond à un rendement de 30 %) de triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole, qui fond à 147 - 148°C.

20

EXEMPLE 5 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

25 On chauffe au reflux, pendant une heure, 25 g ($1,27 \cdot 10^{-1}$ mole) de désoxybenzoïne et 13,7 g ($1,27 \cdot 10^{-1}$ mole) de phénylhydrazine dans 100 ml de toluène. On refroidit à 40°C et on ajoute 14 g ($1,78 \cdot 10^{-1}$ mole) de pyridine. On introduit alors à 40°C, en 30 minutes, 13,9 g ($1,78 \cdot 10^{-1}$ mole) de chlorure d'acétyle. On agite 4 heures à 40°C. On ajoute 60 ml d'eau et on agite 10 minutes. On décante. La solution toluénique est concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est dissoute dans 175 ml de 30 N-méthyl pyrrolidone. On ajoute 1,2 g de potasse en pastille et on agite 6 heures à température ambiante. On verse la solution rouge obtenue dans 300 ml d'eau. On essore le précipité formé. On obtient ainsi 31,2 g (ce qui correspond à un rendement de 79 % par rapport à la désoxybenzoïne) de triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole, dont le point de fusion, après recristallisa-



- 6 -

tion dans l'éthanol, est 148°C.

La désoxybenzoïne utilisée comme produit de départ a été préparée par le procédé de A. ROSENTHAL et M. YALPANI, Can. J. Chem. 43 (12), 3449 - 3451, (1965).

EXEMPLE 6 : Diméthyl-1,5-diphényl-3,4 pyrazole

Sous atmosphère d'azote, 4 g d'hydrure de sodium à 80 % (1,3 . 10⁻¹ mole) sont mis en suspension dans 30 ml de N-méthyl pyrrolidone. On ajoute à 40°C, sous agitation, en 30 minutes, 9 g (4 . 10⁻² mole) de la méthylhydrazone de la désoxybenzoïne en solution dans 60 ml de N-méthyl pyrrolidone. On chauffe 4 heures, sous agitation, à 60°C. Puis, après avoir refroidi à température ambiante, on ajoute en 15 minutes 9 ml de chlorure d'acétyle en solution dans 10 ml de N-méthyl pyrrolidone. La solution jaune obtenue est alors versée, sous agitation, dans 500 ml d'eau. On essore le précipité obtenu, le lave par 3 fois 30 ml d'eau et le sèche sous vide. On obtient ainsi 5 g de diméthyl-1,5 diphényl-3,4 pyrazole, qui fond à 122°C, ce qui correspond à un rendement de 55 %.

La méthylhydrazone de la désoxybenzoïne utilisée comme produit de départ a été préparée par le procédé décrit par Th. KAUFFMANN et Coll. Angew. Chem. 72, 752, (1960).



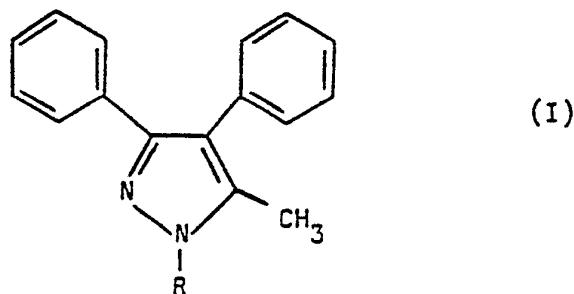
- 7 -

Revendications de brevet

1. Procédé de préparation des composés de formule :

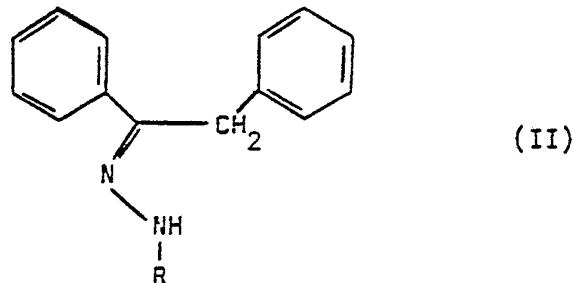
5

10



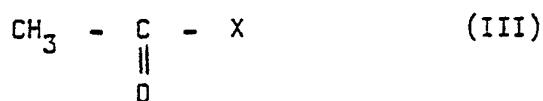
20

25



30

dans laquelle R est un groupe alkyle, linéaire ou ramifié,
 ayant 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle, caractérisé
 en ce que l'on fait réagir, au sein d'un solvant polaire
 aprotique et à une température comprise entre 0°C et la température
 d'ébullition du solvant, en présence d'une base, une
 hydrazone de formule :



- 8 -

dans laquelle X désigne un atome d'halogène ou un groupe alcoxy bas.

5 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température de 20°C à 80°C.

10 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait d'abord réagir l'hydrazone de formule (II) avec la base au sein du solvant polaire aprotique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, puis fait réagir *in situ* le produit intermédiaire ainsi formé avec le composé de formule (III), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.

15 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, dans les deux étapes de la réaction, la température est de 20°C à 80°C.

20 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que la base utilisée est l'hydrure de sodium ou l'hydrure de potassium.

25 6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait d'abord réagir l'hydrazone de formule (II) avec le composé de formule (III) sous forme d'halogénure d'acétyle au sein d'un hydrocarbure aromatique, à une température de 0°C à 40°C et en présence d'une amine tertiaire, puis fait réagir le composé intermédiaire ainsi formé avec la base au sein du solvant polaire aprotique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.

30 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que, dans la deuxième étape de la réaction, la température est de 20°C à 80°C.



- 9 -

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 et 7, caractérisé en ce que la base utilisée est l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

5 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le composé de formule (III) utilisé est un halogénure d'acétyle.

10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que l'halogénure d'acétyle utilisé est le chlorure d'acétyle.

15 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le solvant polaire aprotique est la N-méthylpyrrolidone ou le diglyme.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 82/00114

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.³ : C 07 D 231/12

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl.3	C 07 D 231/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	FR, A, 1562151 (J.R.GEIGY S.A.) 04 April 1969, see page 3	1
A	GB, A, 1373212 (J. WYETH and BROTHER) 06 November 1974, see page 2	1
A	Chemistry of Heterocyclic Compounds, volume 22, 1967, R.L. Wiley Inter-science (New York, US) "Synthesis from ✓ - halocarbonyl compounds with mono- and di-thiocarbohydrazides" pages 20-22	

* Special categories of cited documents: ¹⁵
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ¹⁹ 02 September 1982 (02.09.82)	Date of Mailing of this International Search Report ²⁰ 24 September 1982 (24.09.82)
International Searching Authority ²¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 82/00114

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ³

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB. ³: C 07 D 231/12

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée ⁴

Système de classification	Symboles de classification
CIB. ³ :	C 07 D 231/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴

Catégorie ⁶	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁸
A	FR, A, 1562151 (J.R. GEIGY S.A.) 4 avril 1969, voir page 3 --	1
A	GB, A, 1373212 (J. WYETH and BROTHER) 6 novembre 1974, voir page 2 --	1
A	Chemistry of Heterocyclic Compounds, volume 22, 1967, R.L. Wiley Inter- science (New York, US) "Synthesis from α-halocarbonyl compounds with mono- and di-thiocarbohydrazides" pages 20-22 -----	

* Catégories spéciales de documents cités: ¹⁵

- « A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- « E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- « L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- « O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- « P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revoiée

« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

« & » document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée ²

2 septembre 1982

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale ²

24 septembre 1982

Administration chargée de la recherche internationale ¹
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé ²

G. L. M. Kruyder