



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 03 846 T2 2004.06.03**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 235 810 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 03 846.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/29891**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 976 715.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/032627**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **10.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **09.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.06.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07D 231/12**

**C07D 231/22, C07D 231/26, C07D 231/38,  
C07D 401/04**

(30) Unionspriorität:

<b>162476 P</b>	<b>29.10.1999</b>	<b>US</b>
<b>192651 P</b>	<b>28.03.2000</b>	<b>US</b>

(73) Patentinhaber:

**Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,  
Ridgefield, Conn., US**

(74) Vertreter:

**Wolfram, M., Dipl.-Biochem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
88400 Biberach**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BARON, A., James, Hilliard, US; FARINA, Vittorio,  
Wilton, US; HADDAD, Nizar, Danbury, US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN PYRAZOLEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Synthese von substituierten Aryl- und Heteroarylpyrazol-Verbindungen der hier beschriebenen Formel (I).

**HINTERGRUND**

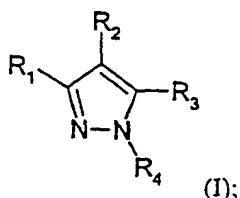
[0002] Die Aryl- und Heteroarylpyrazol-Struktur wird in einer großen Anzahl und Vielfalt von Verbindungen gefunden, die wichtige biologische Aktivitäten und pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Makino, K. et al. J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 489, Elguero, J. Compr. Heterocycl. Chem. II 1996, 3, 1. Zum Beispiel offenbaren WO 98/52558 und WO 99/23091 Heteroarylharnstoff-Verbindungen, von denen angegeben wird, dass sie bei der Behandlung von durch Cytokin vermittelten Krankheiten nützlich ist. Das US-Patent Nr. 5162360 offenbart mit N-substituierten Aryl-N'-Heterocyclen substituierte Harnstoffverbindungen, von denen angegeben wird, dass sie zur Behandlung von Hypercholesterolemie und Arteriosklerose nützlich sind.

[0003] Zur Synthese dieser wichtigen Familie von Verbindungen gibt es zahlreiche Übersichtsartikel. Siehe Makino, K. et al. oben, Takagi, K. et al. J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 1003, El-Rayyes, N.R. et al. Synthesis 1985, 1028, Sammes M.P. et al. Advances in Heterocyclic Chemistry, Bd. 34, Academic Press, 1983, Behr, L.C. et al. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Weissberger, A., Hrsg., Interscience Publishers, John Wiley and Sons, 1967. Der herkömmliche Ansatz für die Pyrazolsynthese ist die Kondensation von einem Arylhydrazin mit 1,3-Diketonen oder deren Äquivalenten, wie z.B.  $\beta$ -Ketoestern,  $\beta$ -Cyanoketonen und anderen. Arylhydrazine sind aber nicht in weitem Umfang durch eine geeignete, skalierbare Chemie verfügbar. Buchwald und Hartwig haben kürzlich eine allgemeine und praktische Synthese von N-arylierten Benzophenonhydrazonen beschrieben. Buchwald, S.L. et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6621, Hartwig, J.F. Angew. Chem, Int. Ed. 1998, 37, 2090.

[0004] Leider ist deren Hydrolyse zu N-Arylhydrazinen nicht demonstriert worden. Es gibt daher einen eindeutigen Bedarf nach einer Synthese von substituierten Pyrazolen, die die Beschränkungen der wohlbekannten Synthesen überwindet.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

[0005] Die vorliegende Erfindung widmet sich dem Bedarf in der Technik für eine vielseitige neue Synthese von substituierten Pyrazolen der Formel (I):

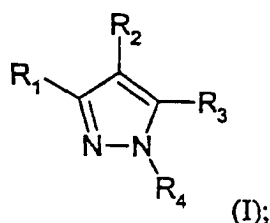


worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  hier nachstehend definiert sind, wodurch zum ersten Mal ein Verfahren zur Herstellung einer Vielfalt von Pyrazolen von substituierten Benzophenonhydrazonen mit unterschiedlichen 1,3-bifunktionalen Gruppen bereitgestellt wird.

**AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG VON BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN**

[0006] In der vorliegenden Erfindung wurde postuliert, dass bei Behandlung von derartigen Hydrazonen mit Dicarbonylverbindungen oder verwandten Funktionalitäten, die dem Fachmann ersichtlich sind, eine Transhydrazonierungsreaktion stattfinden würde<sup>3a</sup>, die schließlich zu Pyrazolverbindungen der Formel (I) führt. Eine derartige Synthese profitiert von den demonstrierten, mit Palladium katalysierten Kreuzkupplungen von Benzophenonhydrazon mit verschiedenen Arylhalogeniden und überwindet Beschränkungen, die mit der Verfügbarkeit von Aryl- und Heteroarylhydrazinen<sup>4</sup> verbunden sind. Das neue Verfahren der Erfindung liefert auch Produktverbindungen mit einer zweckmäßigen hohen Regiospezifität, wie in den nachstehenden Schemata 1 bis 4 gezeigt.

[0007] In einer Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung der Formel (I):



bereitgestellt, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  folgendermaßen definiert sind:

$R_1$  und  $R_3$  sind jeweils unabhängig ausgewählt aus:

Amino und  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3  $C_{3-10}$ -Cycloalkanyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl; wobei die vorstehend Genannten jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 5 Gruppen, ausgewählt aus Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist,  $C_{3-8}$ -Cycloalkanyl,  $C_{5-8}$ -Cycloalkenyl und  $C_{1-3}$ -Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist; wobei  $R_1$  und  $R_3$  beide nicht gleichzeitig Amino sein können;

$R_2$  ist ausgewählt aus:

Wasserstoff, verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, und Aryl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;

$R_4$  ist ausgewählt aus:

Phenyl, Naphthyl, Morpholinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnoliny, Pteridinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Purinyl und Indazolyl, wobei die vorstehend Genannten jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 3 Phenyl, Naphthyl, Heterocyclo oder Heteroaryl, wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben, verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl- $C_{1-5}$ -alkyl, Naphthyl- $C_{1-5}$ -alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril,  $C_{1-3}$ -Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocycloxy, wobei die heterocyclische Gruppe oder die Heteroarylgruppe wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroarylamino oder heterocyclischem Amino, worin die Heteroarylgruppe oder die heterocyclische Gruppe wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben ist,  $NH_2C(O)$ , einem Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonyl,  $C_{1-5}$ -Alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ -alkyl, Amino- $C_{1-5}$ -alkyl, Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino- $C_{1-5}$ -alkyl, Amino- $S(O)_2$ , Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino- $S(O)_2$ ,  $R_7-C_{1-5}$ -Alkyl,  $R_8-C_{1-5}$ -Alkoxy,  $R_9-C(O)-C_{1-5}$ -Alkyl,  $R_{10}-C_{1-5}$ -Alkyl( $R_{11}$ )N oder Carboxy-mono- oder di- $(C_{1-5}$ -alkyl)amino;

einem kondensierten Aryl, ausgewählt aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder einem kondensierten Heteroaryl, ausgewählt aus Cyclopentenopyridinyl, Cyclohexanopyridinyl, Cyclopentanopyrimidinyl, Cyclohexanopyrimidinyl, Cyclopentanopyrazinyl, Cyclohexanopyrazinyl, Cyclopentanopyridazinyl, Cyclohexanopyridazinyl, Cyclopentanochinoliny, Cyclohexanochinoliny, Cyclopentanoisochinoliny, Cyclohexanoisochinoliny, Cyclopentanoindolyl, Cyclohexanoindolyl, Cyclopentanobenzimidazolyl, Cyclohexanobenzimidazolyl, Cyclopentanobenzoxazolyl, Cyclohexanobenzoxazolyl, Cyclopentanoimidazolyl, Cyclohexanoimidazolyl, Cyclopentanothienyl und Cyclohexanothienyl, wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heteroarylring unabhängig substituiert ist mit 0 bis 3 Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril,  $C_{1-3}$ -Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocycloxy, worin die Heteroarylgruppe oder die heterocyclische Gruppe wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroarylamino oder heterocyclischem Amino, worin die Heteroarylgruppe oder die heterocyclische Gruppe wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben ist,  $NH_2C(O)$ , Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl- $OC(O)$ ,  $C_{1-5}$ -Alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ -alkyl, Amino- $C_{1-5}$ -alkyl und Mono- oder Di- $(C_{1-3})$ alkylamino- $C_{1-5}$ -alkyl;

Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls mit 1 bis 3  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sind;

Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, die jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 3  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sind; und

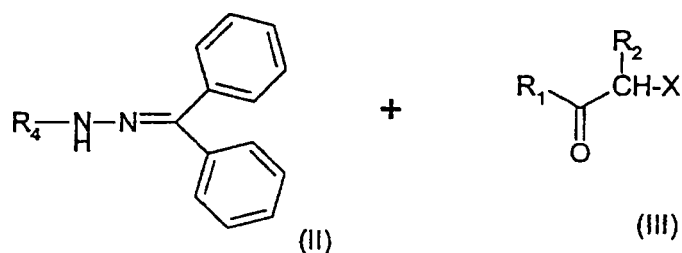
verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist; wobei  $R_{11}$  ausgewählt ist aus Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-4}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sein kann;

$R_7, R_8, R_9, R_{10}$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus:

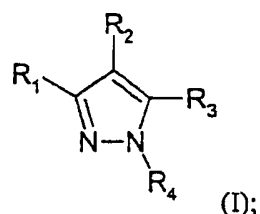
Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol;

wobei das Verfahren umfasst:

das Umsetzen einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) unter sauren pH-Bedingungen in einem polaren erotischen Lösungsmittel unter Rückfluss für 5 bis 16 h nach dem nachstehenden Schema:



worin X ausgewählt ist aus -CN und -C(O)- $R_3$ , wobei wenn X CN ist,  $R_3$  in der Produktformel (I) Amino ist; um die Produktverbindung der Formel (I) zu bilden:



und das anschließende Isolieren des Produkts.

[0008] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren wie vorstehend beschrieben bereitgestellt, worin  $R_2$  Wasserstoff ist.

[0009] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren wie unmittelbar vorstehend beschrieben bereitgestellt,

worin die Säure ausgewählt ist aus HCl, AcOH, TFA und p-TsOH, das Lösungsmittel ein  $C_1$ - $C_3$ -Alkohol ist;

$R_1$  und  $R_3$  ausgewählt sind aus

Amino,  $C_{1-10}$ -Alkyl, Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl; wobei die vorstehend genannten jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 3 Gruppen ausgewählt aus Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl und  $C_{1-3}$ -Alkoxy; wobei wenn entweder  $R_1$  oder  $R_3$  Amino ist, das andere nicht Amino ist; und

$R_4$  ausgewählt ist aus

Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl und Pyrazolyl, wobei die vorstehend Genannten jeweils gegebenenfalls mit  $C_{1-6}$ -Alkyl oder verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-6}$ -Alkoxy substituiert sind, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind.

[0010] In noch einer anderen Ausführungsform wird ein Verfahren wie unmittelbar vorstehend beschrieben bereitgestellt, worin

die Säure aus HCl und p-TsOH ausgewählt ist, das Lösungsmittel Ethanol ist, die Refluxzeit 5 bis 8 Stunden beträgt;  $R_3$  Amino ist und X CN ist.

[0011] Alle Ausdrücke, wie sie hier in der Beschreibung verwendet werden, sollen sofern nicht anders angegeben in ihrer üblichen Bedeutung wie in der Technik bekannt und als gegebenenfalls substituiert verstanden werden. Z.B. ist "Alkoxy" ein Alkyl mit einem endständigen Sauerstoff, wie z.B. Methoxy, Ethoxy und Propoxy. Alle Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen sollen so verstanden werden, dass sie verzweigt oder unverzweigt sind, wenn dies strukturell möglich ist und sofern nicht anders angegeben. Es folgen andere genauere Definitionen:

der Ausdruck "Aroyl", wie in der vorliegenden Beschreibung verwendet, soll "Benzoyl" oder "Naphthoyl" bedeuten.

[0012] Der Ausdruck "Heterocyclus" bezieht sich auf stabile nicht aromatische, 4- bis 8-gliedrige (aber vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige), monocyclische oder nicht aromatische 8- bis 11-gliedrige bicyclische heterocyclische Reste, die entweder gesättigt oder ungesättigt sein können. Jeder Heterocyclus besteht aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren, vorzugsweise 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Der Heterocyclus kann durch jedes Atom des Cyclus angebunden sein, die zur Bildung einer stabilen Struktur führt. Beispiele für Heterocyclen beinhalten Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydrothiophenyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-yl, Dioxanyl, Tetramethylensulfonyl, Tetramethylensulfoxidyl, Oxazoliny, Thiazoliny, Imidazoliny, Tetrahydropyridiny, Homopiperidiny,

Pyrrolinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Decahydrochinolinyl, Decahydroisochinolinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Dihydrooxazinyl, Dihydropyranyl, Oxocanyl, Heptacanyl, Thioxanyl und Dithianyl, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0013] Der Ausdruck "Heteroaryl" soll einen aromatischen 5- bis 8-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 11-gliedrigen bicyclischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, wie N, O und S, bedeuten. Beispiele für derartige Heteroaryle beinhalten: Pyridinyl, Pyridonyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinoyl, Isochinolinyl, Tetrahydroisochinoyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzpyrazolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Benzooxazolonyl, Benzo[1,4]oxazin-3-onyl, Benzodioxolyl, Benzo[1,3]dioxol-2-onyl, Tetrahydrobenzopyranyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl, Indolinonyl und Phthalimidyl.

[0014] Der Ausdruck "Aryl", wie hier verwendet, soll Phenyl, Toly oder Naphthyl bedeuten.

[0015] Ausdrücke, die Analoga der obigen cyclischen Gruppen sind, wie Aryloxy oder Heteroarylamin, sollen so verstanden werden, dass sie ein Aryl, Heteroaryl und Heterocyclus, wie vorstehend definiert, angebunden an ihre betreffende funktionelle Gruppe bedeuten.

[0016] Wie hier verwendet, beinhalten "Stickstoff" und "Schwefel" jede oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form von jedem basischen Stickstoff.

[0017] Der Ausdruck "Halogen", wie in der vorliegenden Beschreibung verwendet, soll so verstanden werden, dass er Brom, Chlor, Fluor oder Iod bedeutet.

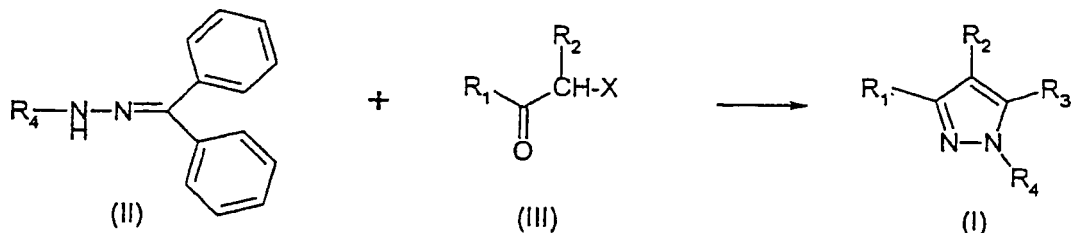
EtOH soll Ethanol bedeuten. p-TsOH ist para-Toluolsulfonsäure. TFA ist Trifluoressigsäure.

AcOH ist Essigsäure.

DPPF ist Diphenylphosphiniferrocen.

[0018] Das Verfahren der Erfindung ist nur darauf gerichtet, Verbindungen herzustellen, die als 'chemisch stabil' angesehen werden, was den Fachleuten verständlich sein wird. Z.B. sind Verbindungen, die 'eine fehlende Valenz' oder ein 'Carbanion' aufweisen, keine Verbindungen, die von der Erfindung erwogen werden.

[0019] Das allgemeine Reaktionsschema, das die Erfindung beschreibt, ist nachstehend erläutert. Ein Benzophenonhydrazone der Formel (II) wird mit einer 1,3-bifunktionellen Zwischenstufe der Formel (III) unter sauren pH-Bedingungen in einem polaren erotischen Lösungsmittel für etwa 5 bis 16 h umgesetzt, wobei X ein Carbonyl tragendes  $R_3$  ( $-C(O)R_3$ ) oder ein Nitril ( $-CN$ ) ist, wobei in diesem Fall  $R_3$  ein Amin ( $NH_2$ ) im Produkt der Formel (I) wird. Bezüglich bevorzugter Reaktionszeiten sind 5 bis 8 h bevorzugt, wenn X  $-C(O)R_3$  ist, und 8 bis 16 h, wenn X CN ist.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und X sind wie hier vorstehend definiert:

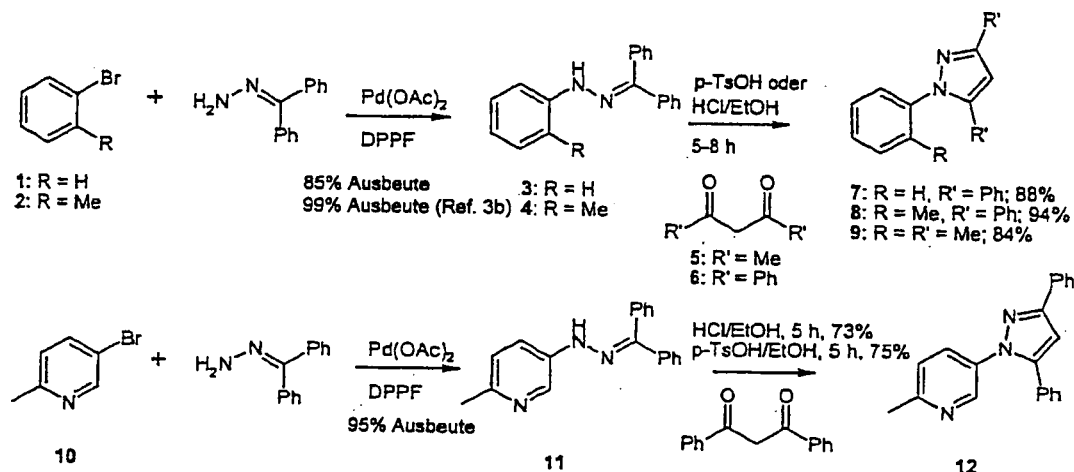


[0020] In einer Ausführungsform der Erfindung können die unterschiedlichen sauren Bedingungen erhalten werden mit Säuren, die aus HCl, AcOH, TFA und p-TsOH ausgewählt sind. In noch einer anderen Ausführungsform werden zweckmäßige Ausbeuten durch Verwendung von p-TsOH oder HCl in Ethanol erhalten.

[0021] Die Schemata 1, 2, 3 und 4 stellen spezifische Aspekte der Erfindung dar. Diese Schemata sind erläuternd und bestimmte Reagenzien oder Bedingungen können nach Bedarf für einzelne Verbindungen ohne übermäßige Versuche modifiziert werden, wie dem Fachmann verständlich sein wird. Ausgangsmaterialien, die in den nachstehenden Schemata verwendet werden, sind entweder im Handel erhältlich oder von den Fachleuten leicht aus im Handel erhältlichen Materialien herstellbar. Isolierungs- und Reinigungsverfahren für bestimmte Verbindungen sind den Fachleuten ersichtlich, ein nicht beschränkendes Beispiel dafür ist in nachstehendem Beispiel 1 angegeben.

[0022] Arylhydrazone 3, 4 und 11 wurden durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung des entsprechenden Arylbromids mit Benzophenonhydrazone nach dem kürzlich angegebenen Verfahren von Hartwig<sup>3b</sup> hergestellt. Die Hydrazone wurden in Ausbeuten von 85 bis 99% erhalten. Siehe nachstehendes Schema 1.

Schema 1

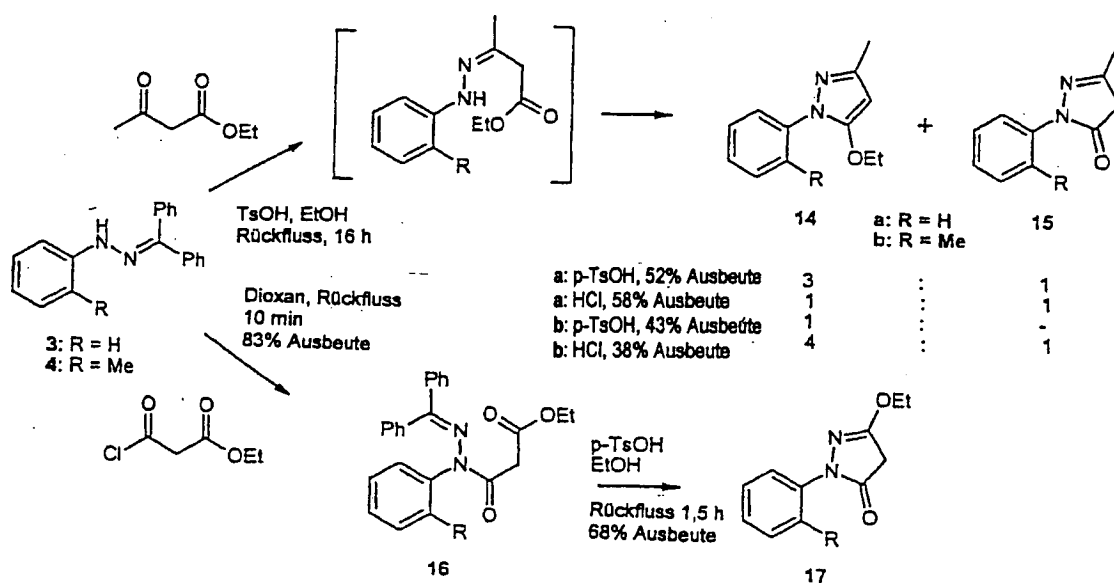


[0023] Die Synthese von Pyrazolen wird durch Erwärmen der Hydrazone 3, 4 und 11 (nachstehend gezeigt) mit symmetrischen 1,3-Diketonen 5 und 6 in Ethanol unter sauren Bedingungen unter Rückfluss bewerkstelligt. Pyrazole 8, 9 und 12 wurden unter Verwendung von p-TsOH in isolierten Ausbeuten von 75 bis 94% hergestellt. Ähnliche Ausbeuten wurden bei Herstellung von Pyrazolen 7 und 12 unter HCl/EtOH-Bedingungen erhalten<sup>5</sup>.

[0024] Die Ergebnisse mit symmetrischen Diketonen veranlassten die Untersuchung der regioselektiven Synthese von unsymmetrischen Pyrazolen oder mit Pyrazol in Verbindung stehenden Strukturen von den Arylhydrazonen 3 und 4. Wie in Schema 2 erläutert, lieferte die Behandlung von 3 mit Ethylacetoacetat unter p-TsOH/EtOH-Bedingungen Pyrazole 14 und Pyrazolon 15 in einem Verhältnis von 3:1 und mit einer isolierten Ausbeute von 52%. Siehe Beispiel 1. Interessanterweise lieferte der Ersatz von p-TsOH mit HCl 14a und 15a in einem Verhältnis von 1:1 und in einer Ausbeute von 58%. Die Stabilität von 14a und 15a unter den Reaktionsbedingungen p-TsOH und HCl wurde untersucht und in beiden Verbindungen wurde keine Umwandlung ineinander nachgewiesen. Andererseits wurde ein einzelnes Produkt (14b) in einer Ausbeute von 41% bei Behandlung von 4 mit p-TsOH gebildet und ein Verhältnis von 4:1 von 14b:15b mit einer Ausbeute von 38% wurde unter den HCl-Bedingungen erhalten.

[0025] Die Synthese von Pyrazolonen 17 erfolgte durch Behandlung von 3 oder 4 mit Ethylmalonylchlorid in Dioxan unter Rückfluss, was nach 10 min die entsprechende Verbindung 16 in einer isolierten Ausbeute von 80 bis 83% ergab. Die anschließende Cyclisierung von 16 in p-TsOH/EtOH lieferte nach 1,5 h Pyrazolone 17 in einer Ausbeute von 68 bis 70%. Das <sup>1</sup>H-NMR von Verbindung 17a ist in voller Übereinstimmung mit früher angegebenen Daten<sup>5</sup>.

Schema 2

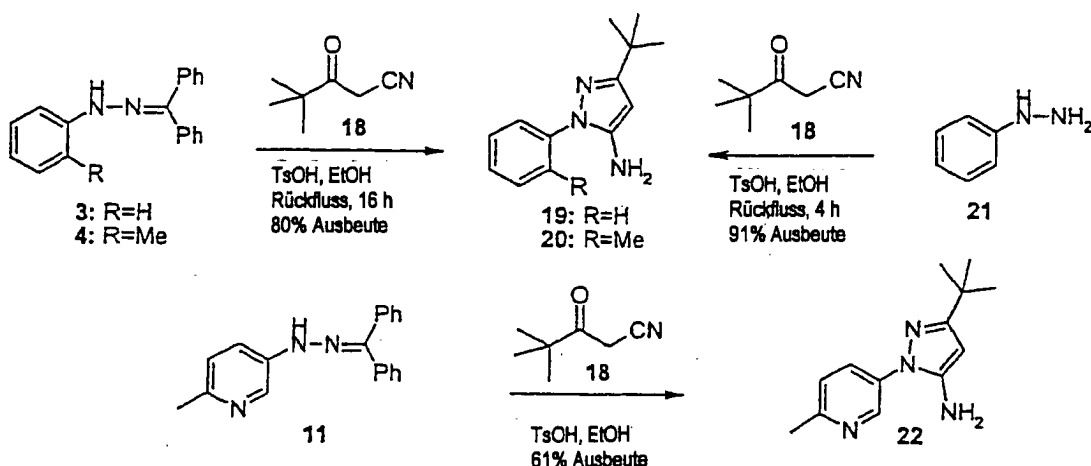


[0026] Es wurde erwartet, dass die Herstellung von Pyrazolaminen durch Behandlung von Hydrazonen mit Cyanoketon 18 unter sauren Bedingungen wie in Schema 3 erläutert möglich war. Eine ähnliche Selektivität in

der Transhydrazonierung wie die mit  $\beta$ -Ketoestern erhaltene sollte Pyrazolamine des Typs 19 liefern. Die Behandlung von Arylhydrazonen 3 und 4 mit 18 lieferte einzelne Produkte 19 bzw. 20 in isolierten Ausbeuten von 80%. Die Struktur von 19 wurde durch die Herstellung aus dem Hydrazin 21 mit Cyanoketon 18 unter ähnlichen Reaktionsbedingungen bestätigt.

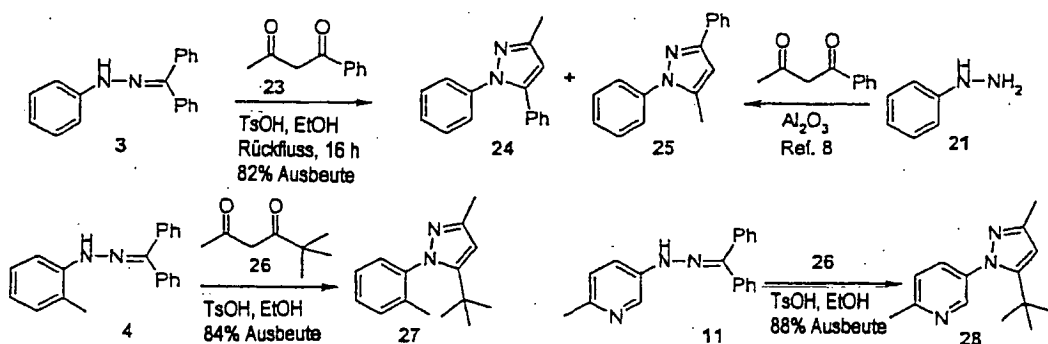
[0027] Der Nutzen der Kreuzkupplungs-Pyrazolbildungssequenz wurde weiter in der Synthese von Heteroarylpyrazol 22 in einer Ausbeute von 61% gezeigt.

Schema 3



[0028] Zur Untersuchung der Regioselektivität der Pyrazolbildung mit unsymmetrischen Diketonen wurde das Hydrazone 3 mit Diketon 23 unter den Bedingungen nach der Erfindung behandelt. Siehe Schema 4 und Beispiel 1. Eine Mischung von Isomeren 24 und 25 wurde in einem 7:1-Verhältnis mit 82%-iger Gesamtausbeute erhalten. Es ist zu bemerken, dass ein 19:1-Verhältnis von 24 vs. 25 bei der Bildung aus Hydrazin 21 und Diketon 23 angegeben worden ist<sup>6</sup>. Eine hohe Regioselektivität wurde bei der Pyrazolbildung von Diketon 26 erwartet. Tatsächlich wurden die einzelnen Produkte 27 und 28 bei Ihrer Reaktion unter p-TsOH/EtOH-Bedingungen mit Hydrazonen 4 und 11 in Ausbeuten von 84% bzw. 88% erhalten<sup>7</sup>.

Schema 4



[0029] Damit diese Erfindung vollständiger verstanden wird, werden die folgenden Beispiele 1(a) und (b) angegeben. Diese Beispiele dienen der Erläuterung der Ausführungsformen dieser Erfindung und sollen nicht so aufgefasst werden, als ob sie den Umfang der Erfindung in irgendeiner Weise beschränken.

## BEISPIEL 1

[0030] 1(a) mit p-TsOH/EtOH: Eine Lösung von Benzophenonhydrazone (1,75 mmol), p-TsOH (1,0 g) und das bifunktionelle Substrat (2,63 mmol) in EtOH (10 ml) wurde über einen Zeitraum von 8 bis 16 h unter Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT gekühlt, dann wurden gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 ml) und EtOAc (10 ml) zugegeben. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc gewaschen. Die vereinten organischen Substanzen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), konzentriert und dann durch Säulenchromatographie gereinigt.

[0031] 1(b) mit HCl/EtOH: Die Reaktionen wurden in einer gesättigten Lösung von HCl in EtOH mit einem ähnlichen Verhältnis von Reaktanten und einer ähnlichen Konzentration wie in (a) beschrieben durchgeführt. Ein Überschuss an gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> wurde zugegeben, um eine vollständige Neutralisierung von HCl zu

gewährleisten.

[0032] Alle neuen Verbindungen wurden durch vollständige spektroskopische Daten charakterisiert, die Ausbeuten beziehen sich auf chromatographierte Materialien mit einer Reinheit von >95%. Ausgewählte  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 14a:  $\delta$  5,47 (1H, s), 4,12 (2H, q), 2,28 (3H, s), 1,43 (3H, t); 14a (Literatur<sup>a</sup>):  $\delta$  5,50 (1H, s), 4,14 (2H, q), 2,26 (3H, s), 1,41 (3H, t); 14b:  $\delta$  5,44 (1H, s), 4,07 (2H, q), 2,26 (3H, s), 1,33 (3H, t). (a) Katritzky, A.R.; Main, F.W. Tetrahedron 1964, 20, 299,  $^1\text{H-NMR}$  von 15a war in vollständiger Übereinstimmung mit den angegebenen Daten: DeRuiter, J., Carter, D.A., Arledge, W.S., Sullivan, P.J. J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 149.

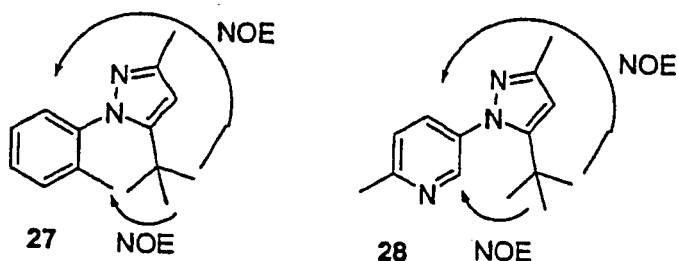
TABELLE 1

[0033] Die folgenden Verbindungen wurden unter Verwendung von Verfahren hergestellt, die denen von den Beispielen 1(a) und (b) ähneln.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Phenyl	H	NH <sub>2</sub>	2-Methylphenyl
Methyl	H	Methyl	2-Methylphenyl
Methyl	Methyl	Methyl	2-Methylphenyl
Methyl	Benzyl	Methyl	2-Methylphenyl
Methyl	Phenyl	NH <sub>2</sub>	2-Methylphenyl

## LITERATURSTELLEN UND ANMERKUNGEN

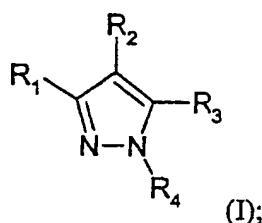
- (a) Makino, K., Kim, H.S., Kurasawa, Y., J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 489, (b) Elguero, J. Compr. Heterocycl. Chem. II 1996, 3, 1.
- Für Übersichtsartikel zur Synthese von Pyrazolen und mit Pyrazol in Beziehung stehenden Strukturen siehe: Literaturstelle 1 und (a) Takagi, K., Huber-Habart, M., J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 1003, (b) El-Rayyes, N.R., Al-Awadi, N.A. Synthesis 1985, 1028, (c) Sammes, M.P., Katritzky, A.R., Advances in Heterocyclic Chemistry, Bd. 34, Academic Press, 1983, (d) Behr, L.C., Fusco, R. Jarboe, C.H., The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Weissberger, A., Hrsg. Interscience Publishers, John Wiley and Sons, 1967.
- (a) Wagaw, S., Yang, H.B., Buchwald, S.L., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6621, (b) Hartwig, J.F., Angew. Chem, Int. Ed. 1998, 37, 2090.
- Für die mit Palladium katalysierte Kupplung von tert.-Butylcarbazat mit aktivierten Arylbromiden siehe: Wang, Z., Skerlj, R.T., Bridger, G.J., Tet. Lett. 1999, 40, 3543.
- Ausgewählte  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 17a:  $\delta$  4,35 (2H, q), 3,48 (1H, s), 17a (Literatur<sup>7a</sup>):  $\delta$  4,34 (2H, q), 3,47 (1H, s), 17b:  $\delta$  4,27 (2H, q), 3,46 (1H, s), (a) Molinari, A., Oliva, A., J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 479.
- Texier-Boullet, F., Klein, B., Hamelin, J. Synthesis 1986, 409.
- Die Regioselektivität in den Strukturen 27 und 28 wurde durch NOE zwischen tert.-Butyl mit einem N-Aryl-substituenten bestätigt, was durch NOESY nachgewiesen wurde.



[0034] Alle in dieser Anmeldung zitierten Literaturstellen werden hier durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit aufgenommen.

## Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung der Formel (I):



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  folgendermaßen definiert sind:

$R_1$  und  $R_3$  sind jeweils unabhängig ausgewählt aus:

Amino und  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3  $C_{3-10}$ -Cycloalkanyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl; wobei die vorstehend Genannten jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 5 Gruppen, ausgewählt aus Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist,  $C_{3-8}$ -Cycloalkanyl,  $C_{5-8}$ -Cycloalkenyl und  $C_{1-3}$ -Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist; wobei  $R_1$  und  $R_3$  beide nicht gleichzeitig Amino sein können;

$R_2$  ist ausgewählt aus:

Wasserstoff, verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, und Aryl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;

$R_4$  ist ausgewählt aus:

Phenyl, Naphthyl, Morpholinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyll, Pteridinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyll, Purinyl und Indazolyl, wobei die vorstehend Genannten jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 3 Phenyl, Naphthyl, Heterocyclo oder Heteroaryl, wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben, verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl- $C_{1-5}$ -alkyl, Naphthyl- $C_{1-5}$ -alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril,  $C_{1-3}$ -Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocycloxy, wobei die heterocyclische Gruppe oder die Heteroarylgruppe wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroarylamino oder heterocyclischem Amino, worin die Heteroarylgruppe oder die heterocyclische Gruppe wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben ist,  $NH_2C(O)$ , einem Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonyl,  $C_{1-5}$ -Alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ -alkyl, Amino- $C_{1-5}$ -alkyl, Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino- $C_{1-5}$ -alkyl, Amino- $S(O)_2$ , Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino- $S(O)_2$ ,  $R_7-C_{1-5}$ -Alkyl,  $R_8-C_{1-5}$ -Alkoxy,  $R_9-C(O)-C_{1-5}$ -Alkyl,  $R_{10}-C_{1-5}$ -Alkyl( $R_{11}$ )N oder Carboxymono- oder di- $(C_{1-5}$ -alkyl)amino;

einem kondensierten Aryl, ausgewählt aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder einem kondensierten Heteroaryl, ausgewählt aus Cyclopentenopyridinyl, Cyclohexanopyridinyl, Cyclopentanopyrimidinyl, Cyclohexanopyrimidinyl, Cyclopentanopyrazinyl, Cyclohexanopyrazinyl, Cyclopentanopyridazinyl, Cyclohexanopyridazinyl, Cyclopentanochinolinyll, Cyclohexanochinolinyll, Cyclopentanoisochinolinyll, Cyclohexanoisochinolinyll, Cyclopentanoindolyl, Cyclohexanoindolyl, Cyclopentanobenzimidazolyl, Cyclohexanobenzimidazolyl, Cyclopentanobenzoxazolyl, Cyclohexanobenzoxazolyl, Cyclopentanoimidazolyl, Cyclohexanoimidazolyl, Cyclopentanothienyl und Cyclohexanothienyl, wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heteroarylring unabhängig substituiert ist mit 0 bis 3 Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril,  $C_{1-3}$ -Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocycloxy, worin die Heteroarylgruppe oder die heterocyclische Gruppe wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroarylamino oder heterocyclischem Amino, worin die Heteroarylgruppe oder die heterocyclische Gruppe wie hier vorstehend in diesem Abschnitt beschrieben ist,  $NH_2C(O)$ , Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl- $OC(O)$ ,  $C_{1-5}$ -Alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ -alkyl, Amino- $C_{1-5}$ -alkyl und Mono- oder Di- $(C_{1-3})$ alkylamino- $C_{1-5}$ -alkyl;

Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls mit 1 bis 3  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sind;

Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, die jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 3  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sind; und

verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;

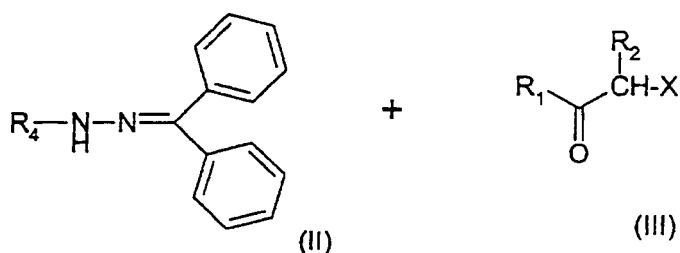
wobei  $R_{11}$  ausgewählt ist aus Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem  $C_{1-4}$ -Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sein kann;

$R_7, R_8, R_9, R_{10}$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus:

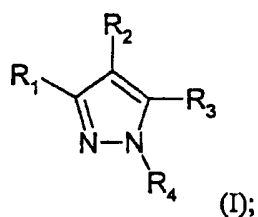
Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol;

wobei das Verfahren umfasst:

das Umsetzen einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) unter sauren pH-Bedingungen in einem polaren protischen Lösungsmittel unter Rückfluss für 5 bis 16 h nach dem nachstehenden Schema:



worin X ausgewählt ist aus -CN und -C(O)-R<sub>3</sub>, wobei wenn X CN ist, R<sub>3</sub> in der Produktformel (I) Amino ist; um die Produktverbindung der Formel (I) zu bilden:



und das anschließende Isolieren des Produkts.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin R<sub>2</sub> Wasserstoff ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, worin die Säure ausgewählt ist aus HCl, AcOH, TFA und p-TsOH, das Lösungsmittel ein C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkohol ist; R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> ausgewählt sind aus Amino, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl; wobei die vorstehend genannten jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 3 Gruppen ausgewählt aus Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-3</sub>-Alkoxy; wobei wenn entweder R<sub>1</sub> oder R<sub>3</sub> Amino ist, das andere nicht Amino ist; und R<sub>4</sub> ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl und Pyrazolyl, wobei die vorstehend Genannten jeweils gegebenenfalls mit C<sub>1-8</sub>-Alkyl oder verzweigtem oder unverzweigtem C<sub>1-6</sub>-Alkoxy substituiert sind, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind.

4. Verfahren nach Anspruch 3, worin die Säure aus HCl und p-TsOH ausgewählt ist, das Lösungsmittel Ethanol ist, die Refluxzeit 5 bis 8 Stunden beträgt; R<sub>3</sub> Amino ist und X CN ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen