



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 231/12

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

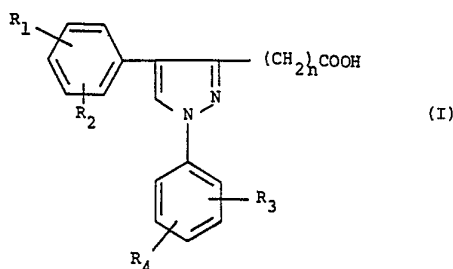
⑪

631 165

⑮① Gesuchsnummer:	8472/80	⑦③ Inhaber:	Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen, Berlin 65 (DE)
⑮② Teilgesuch von:	9950/76		
⑮② Anmeldungsdatum:	04.08.1976	⑦② Erfinder:	Dr. Hanns Ahrens, Berlin (DE) Dr. Henning Koch, Berlin (DE) Dr. Eberhard Schröder, Berlin (DE) Dr. Helmut Biere, Berlin (DE) Dr. Joachim-Friedrich Kapp, Berlin (DE)
⑮③ Priorität(en):	08.08.1975 DE 2536003		
⑮④ Patent erteilt:	30.07.1982		
⑮⑤ Patentschrift veröffentlicht:	30.07.1982	⑦④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazol-Derivate.**

⑤⑦ Es werden neue Pyrazol-Derivate der Formel

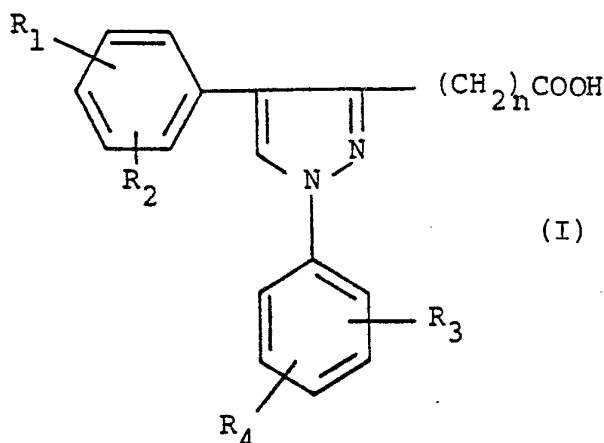


oder physiologisch unbedenklichen Salze davon hergestellt, worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein entsprechend substituiertes 3-Pyrazolylacetylchlorid mit Diazomethan umsetzt und das gebildete Diazoketon in Gegenwart eines niederen Alkohols umlagert. Die erhaltenen freien Säuren werden auch in entsprechende Niederalkylester überführt.

Die neuen Verbindungen der Formel I sowie die Salze und Ester können als antiinflammatorische Mittel verwendet werden.

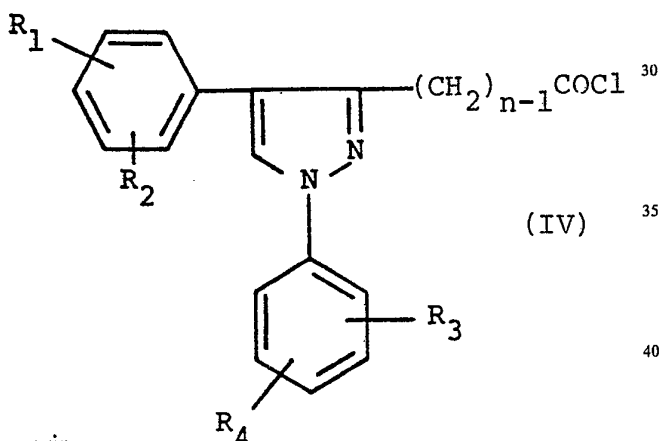
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazol-Derivate der Formel



worin

n die Ziffern 1, 2, 3 oder 4 bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 ortho-, meta- oder para-ständige Substituenten sind und Wasserstoff, Halogen, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, die Trifluormethylgruppe, die Nitrogruppe oder die Aminogruppe darstellen oder deren physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Pyrazol-Derivat der Formel

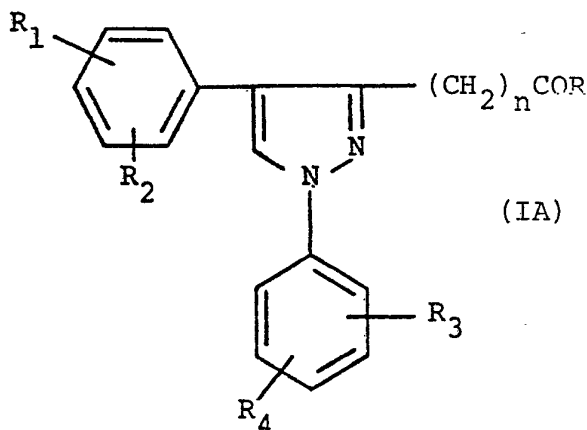


worin

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die obengenannte Bedeutung besitzen, mit Diazomethan umgesetzt, das gebildete Diazoketon in Gegenwart eines niederen Alkohols umlagert und zur freien Säure verseift und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen, die eine Nitrogruppe aufweisen, die letztere zur Aminogruppe reduziert.

3. Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazol-Derivate der Formel



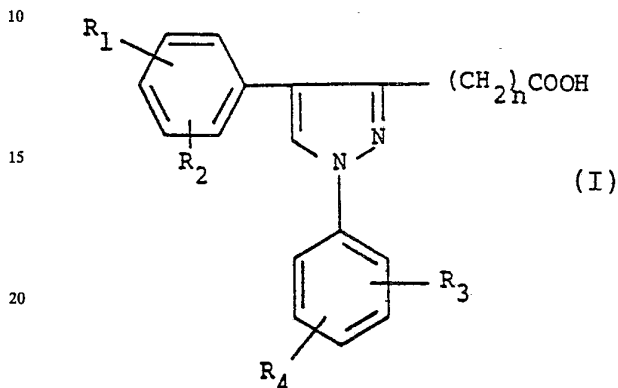
2

worin

n die Ziffern 1, 2, 3 oder 4 bedeutet und

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 ortho-, meta- oder para-ständige Substituenten sind und Wasserstoff, Halogen, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, die Trifluormethylgruppe, die Nitrogruppe oder die Aminogruppe darstellen und

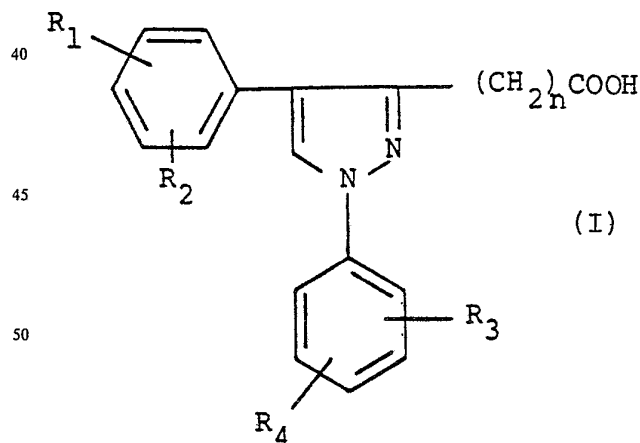
R ein Niederalkoxyrest ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 Verbindungen der Formel



herstellt, worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 sowie n weiter oben definiert sind, und diese dann entsprechend verestert.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen, die eine Nitrogruppe aufweisen, die letztere zur Aminogruppe reduziert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel



55 worin

n die Ziffern 1, 2, 3 oder 4 bedeutet und

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 ortho-, meta- oder para-ständige Substituenten sind und Wasserstoff, Halogen, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, die Trifluormethylgruppe, die Nitrogruppe oder die Aminogruppe darstellen oder deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Wie schon weiter oben erwähnt, sind die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen neue Verbindungen. Aus der britischen Patentschrift Nr. 1 373 212 sind strukturanaloge Pyrazol-Derivate vorbekannt. Gegenüber den vorbekannten Verbindungen zeichnen sich die erfindungsgemäss herstellbaren Substanzen durch eine signifikante stärkere entzündungshemmende Wirkung aus.

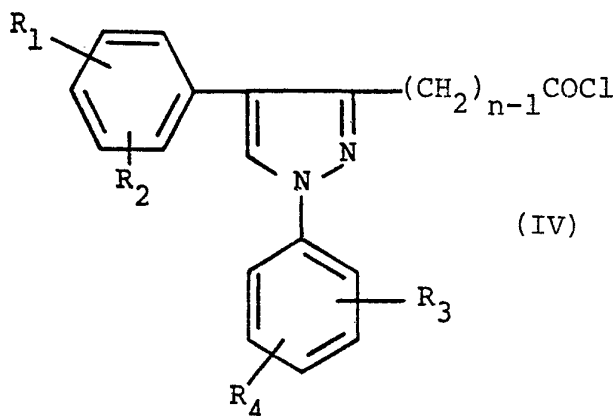
Unter physiologisch unbedenklichen Salzen sollen beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, wie zum Beispiel Natriumsalze, Lithiumsalze, Calciumsalze oder Magnesiumsalze, Kupfersalze oder Amine, wie zum Beispiel die N-Methylglucaminsalze, die N,N-Dimethylglucaminsalze, die Äthanolaminsalze, die Diäthanolaminsalze oder die Morpholinsalze verstanden werden.

Unter einer Alkylgruppe R_1 , R_2 , R_3 und R_4 soll vorzugsweise eine Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel die Äthylgruppe, die Propylgruppe, die Isopropylgruppe, die Butylgruppe, die tert.-Butylgruppe oder insbesondere die Methylgruppe verstanden werden.

Unter einer Alkoxygruppe R_1 , R_2 , R_3 oder R_4 soll vorzugsweise eine Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest verstanden werden. Geeignete Alkoxygruppen sind beispielsweise die Äthoxygruppe, die Propoxygruppe, die Butyloxygruppe oder insbesondere die Methoxygruppe.

Unter einem Halogenatom R_1 , R_2 , R_3 oder R_4 soll insbesondere ein Fluor- oder Chloratom verstanden werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss erhalten, indem man ein Pyrazol-Derivat der Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die obengenannte Bedeutung besitzen, mit Diazomethan umgesetzt, das gebildete Diazoketon in Gegenwart eines niederen Alkohols umlagert und zur freien Säure verseift und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die neuen Niederalkylester der Verbindungen der Formel I werden durch Veresterung der freien Säure hergestellt.

Falls erhaltene Verbindungen Nitrogruppen aufweisen, so kann man diese zu Aminogruppen reduzieren.

Das erste erfindungsgemässe Verfahren kann unter den Bedingungen durchgeführt werden, welche man üblicherweise bei Arndt-Eistert-Synthesen anwendet. So kann man die Verbindungen der allgemeinen Formel IV, hergestellt durch Umsetzung der entsprechenden Carbonsäuren mit einem Chlorierungsmittel, wie Thionylchlorid, Phosphorylchlorid oder Phosphorpentachlorid, mit ätherischer Diazomethanolösung umsetzen und die gebildeten Diazoketone in einem niederen Alkohol in Gegenwart von kolloidalem Kupfer, Silber, von Silberoxyd oder Silbernitrat umsetzen und erhält die entsprechenden Säuren der allgemeinen Formel I.

Die Veresterung der freien Säuren der Formel I kann nach an sich bekannten Arbeitsmethoden erfolgen. So kann man die Säuren beispielsweise mit Diazomethan oder Diazoäthan umsetzen und erhält die entsprechenden Methyl- oder Äthylester. Eine allgemein anwendbare Methode ist die Umsetzung der Säuren mit den Alkoholen in Gegenwart von Carbonyldiimidazol oder Dicyclohexylcarbodiimid.

Ferner ist es beispielsweise möglich, die Säuren in Gegenwart von Kupfer(I)-oxid oder Silberoxyd mit Alkylhalogeniden umzusetzen.

Eine weitere bevorzugte Methode besteht darin, dass man die freien Säuren mit den entsprechenden Dimethylformamidalkylacetalen in die entsprechenden Säurealkylester überführt. Weiterhin kann man die Säuren in Gegenwart stark saurer Katalysatoren wie Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Perchlorsäure, Trifluormethylsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure mit den Alkoholen oder den niederen-Alkylcarbonsäureestern der Alkohole umsetzen.

Es ist aber auch möglich, die Carbonsäuren in die Säurechloride oder gemischte Säureanhydride zu überführen und diese in Gegenwart basischer Katalysatoren wie Pyridin, Collidin, Lutidin oder 4-Dimethylaminopyridin mit den Alkoholen umzusetzen.

Die Salze der Carbonsäuren entstehen beispielsweise bei der Verseifung der Ester mittels basischer Katalysatoren oder bei der Neutralisation der Säuren mit physiologisch unbedenklichen Basen.

Mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens lassen sich beispielsweise folgende Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel I herstellen:

die (1,4-Diphenyl-3-pyrazolyl)-essigsäure,
die 3-(1,4-Diphenyl-3-pyrazolyl)-propionsäure,
die 4-(1,4-Diphenyl-3-pyrazolyl)-buttersäure,
die 5-(1,4-Diphenyl-3-pyrazolyl)-valeriansäure

und deren Natriumsalze, Methylester, Äthylester, Propylester und Butylester.

Die neuen Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel I sind pharmakologisch wirksame Substanzen, die sich insbesondere dadurch auszeichnen, dass sie eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirksamkeit besitzen, eine gute Magenverträglichkeit zeigen, und nur eine relativ geringe Toxizität aufweisen. Darüber hinaus zeichnen sich diese Verbindungen oft durch einen raschen Wirkungsbeginn, eine hohe Wirkungsintensität und eine lange Wirkungsdauer aus, sie haben eine günstige Resorbierbarkeit und in galenischen Zubereitungen eine relativ gute Stabilität.

Die Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel I werden im Körper in anderer Weise metabolisiert als die bekannten antiinflammatorisch wirksamen Verbindungen.

Die neuen Verbindungen eignen sich in Kombination mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägermitteln zur Behandlung zum Beispiel von

a) lokal: Kontaktdermatitis, Ekzemen der verschiedensten Art, Neurodermitis, Erythrodermie, Verbrennungen 1. Grades, Pruritus vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes curaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus;

b) oral: akute und chronische Polyarthrit, Neurodermitis, Asthma bronchiale, Heufieber u.a.

Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten kann in üblicher Weise erfolgen, indem man die Wirkstoffe mit geeigneten Zusätzen, Trägersubstanzen und Geschmacks-korrigentien in die gewünschte Applikationsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, Salben, Inhalationsmitteln usw. überführt.

Für die orale Anwendung eignen sich insbesondere Tabletten, Dragees und Kapseln, welche beispielsweise 1–250 mg Wirkstoff und 50 mg–2 g eines pharmakologisch unwirksamen Trägers, wie zum Beispiel Laktose, Amylose, Talkum, Gelatine, Magnesiumstearat und ähnliches, sowie die üblichen Zusätze enthalten. Für die topische Anwendung eignen sich Puder, Salben, Aerosole und ähnliche Zubereitungen, die vorzugsweise 0,01 bis 2% des Wirkstoffs enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemässen Verfahrens.

Beispiel 1

a) 2,5 g 4-Phenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazollessigsäure werden mit 10 ml über Leinöl destilliertem Thienylchlorid verestert und die Mischung 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Dann engt man die Reaktionsmischung im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit 25 ml absolutem Benzol, engt wiederum im Vakuum ein und erhält 2,2 g 4-Phenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolylacetylchlorid als Rohprodukt.

b) 2,2 g 4-Phenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolylacetylchlorid-Rohprodukt werden mit 5 ml absolutem Benzol und 5 ml absolutem Äthanol versetzt. Man tropft in die Mischung 0,2 ml Pyridin, lässt das Gemisch 16 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen, verdünnt mit 20 ml Benzol, wäscht die Reaktionsmischung mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknet sie und engt sie im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert und man erhält 1,7 g 4-Phenyl-1-(4-tolyl)-3-pyrazolyllessigsäureäthylester vom Schmelzpunkt 76–79 °C.

Beispiel 2

a) 2 g 4-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-3-pyrazolcarbonsäureäthylester werden mit 70 ml Isopropanol und 15 ml 40%iger Kalilauge versetzt und 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Man engt die Reaktionsmischung im Vakuum weitgehend ein, saugt die abgeschiedenen Kristalle ab und erhält 1,67 g 4-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-3-pyrazolcarbonsäure vom Schmelzpunkt 273 °C.

b) Die Carbonsäure wird mit 0,5 ml Dimethylformamid und 10 ml Thionylchlorid versetzt und 14 Stunden lang un-

ter Rückfluss erhitzt. Man engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein und erhält 1,55 g 4-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-3-pyrazolcarbonsäurechlorid vom Schmelzpunkt 266 °C.

c) Das Säurechlorid wird mit 25 ml Dioxan und 5 ml Äther versetzt und auf 10 °C gekühlt. Dann setzt man der Mischung 3 Äquivalente ätherische Diazomethanlösung hinzu und lässt sie 2 Stunden lang bei 10 °C stehen. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit 80 ml Isoamylalkohol versetzt und filtriert. In die erhaltene Lösung tropft man eine Lösung von 4,4 g Silberbenzoat in 45 ml Triäthylamin und lässt sie 72 Stunden lang stehen. Dann filtriert man, wäscht das Filtrat mit wässriger Natriumcarbonatlösung und engt es im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselsäure mittels Cyclohexan/Essigester gereinigt und man erhält 395 mg 4-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyllessigsäure-isoamylester vom Schmelzpunkt 81 °C.

d) Der so erhaltene Ester wird wie in Beispiel 2a beschrieben verseift und man erhält 145 mg 4-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyllessigsäure vom Schmelzpunkt 306 °C.

Beispiel 3

210 mg 4-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyllessigsäure werden mit 20 ml Glykolmonomethyläther und 1 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Man arbeitet die Reaktionsmischung auf wie in Beispiel 2c beschrieben und erhält die 4-(4-Aminophenyl)-1-3-pyrazolyllessigsäure.