

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

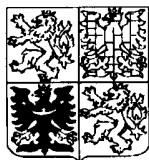
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1775-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9514547**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(86) PCT číslo: **PCT/FR96/01953**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/21682**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 D 231/14
A 61 K 31/415

(71) Přihlášovatel:

SANOFI, Paris, FR;

(72) Původce:

Barth Francis, Montpellier, FR;

Casellas Pierre, Montpellier, FR;

Millan Joseph, Juvignac, FR;

Oustric Didier, Le Crée, FR;

Rinaldi Murielle, Saint-Georges -d Orques, FR;

Sarran Martine, Clarensac, FR;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

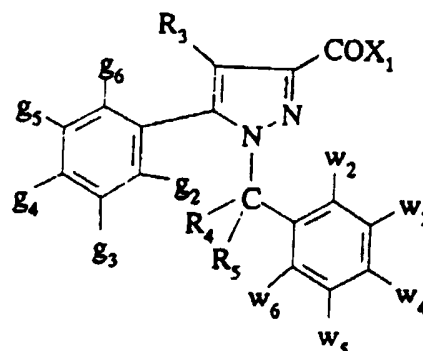
(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové deriváty pyrazolu, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterém symbol: X_1 představuje - NR_1R_2 nebo skupinu - OR_2 ; - skupiny g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 a w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 jsou identické nebo odlišné a představují každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, / C_{1-4} /alkylovou skupinu, / C_{1-4} /alkoxylovou skupinu, trifluormethyl, nitroskupinu, / C_{1-4} /alkylthioskupinu; za podmínky, že alespoň jeden ze substituentů g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 a alespoň jeden ze substituentů w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 jsou odlišné od atomu vodíku; - R_1 představuje atom vodíku nebo / C_{1-4} /alkylovou skupinu; - R_2 představuje karbocyklický nearomatický radikál s / C_{3-15} / uhlíkovými atomy, nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo vícekrát substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, / C_{1-4} /alkylovou skupinu nebo / C_{1-4} /alkoxylovou skupinu; -

R_3 představuje atom vodíku nebo skupinu - CH_2-R_6 ; - R_4 a R_5 představují každý nezávisle atom vodíku, / C_{1-4} /alkylovou skupinu nebo trifluormethyl; nebo také R_4 představuje atom vodíku a R_5 a w_6 společně utváří ethylenový nebo trimethylenový radikál; - R_6 představuje atom vodíku, nebo když substituenty g_2, g_3, g_4, g_5 a/nebo g_6 jsou jiné než / C_{1-4} /alkylová skupina, R_6 představuje atom vodíku, / C_{1-4} /alkylovou skupinu, atom fluoru, hydroxyskupinu, / C_{1-5} /alkoxylovou skupinu, / C_{1-5} /alkylthioskupinu, hydroxy/ C_{1-5} /alkoxylovou skupinu, kyanoskupinu, / C_{1-5} /alkylsulfonylovou skupinu, / C_{1-5} /alkylsulfonylovou skupinu; jakož i jejich sole; způsob jejich výroby a farmaceutické kompozice, které je obsahují. Tyto sloučeniny vykazují velmi dobrou afinitu k receptorům CB₂.



(I)

Nové deriváty pyrazolu, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů pyrazolu a jejich případných solí, způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků s jejich obsahem.

Zejména se předložený vynález týká nových derivátů pyrazolu, které vykazují velmi dobrou afinitu k periférním receptorům kanabinoidů, nazývaných receptory CB₂ a které jsou užitečné v terapeutické oblasti, kde jsou receptory CB₂ obsaženy.

Dosavadní stav techniky

Δ^9 -THC je hlavní účinnou složkou Cannabis Sativa (Tuner, 1985; In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

Charakteristika kanabioidních receptorů byla umožněna vytvořením syntetických ligandů jako jsou agonisté WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) nebo CP-55940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051).

V množství článků jsou popsány nejenom psychotropní účinky kanabinoidů, ale také jejich vliv na imunitní činnost (HOLLISTER L. E., J. Psychoact. Drugs 24, 1992, 159-164).

Většina studií *in vitro* ukázala immunopotlačující účinky kanabinoidů: inhibice proliferativních odezev lymfocytů T a lymfocytů B indukované mitogeny (Luo Y. D. a kol., *Int. J. Immunopharmacol.*, 1992, 14, 49-56; Schwartz H. a kol., *J. Neuroimmunol.*, 1994, 55, 107-115), inhibiční aktivita cytotoxických buněk T (Klein a kol., *J. Toxicol. Environ. Health*, 1991, 32, 465-477), inhibice mikrobicidní aktivity makrofágů a syntézu TNF α (Arata S. a kol., *Life Sci.*, 1991, 49, 473-479; Fisher-Stenger a kol., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1993, 267, 1558-1565), inhibici cytolytického účinku a produkci TNF α jistých lymfocytů (Kusher. a kol., *Cell. Immun.*, 1994, 154, 99-108). Naopak jisté studie prokázaly amplifikující účinky: zvýšení bioaktivity interleukinu-1 pomocí makrofágů reziduujících v myších nebo liniemi diferencovaných buněčných makrofágů pomocí odnoží TNF α (Zhu a kol., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1994, 270, 1334-1339; Shivers S. C. a kol., *Life Sci.*, 1994, 54, 1281-1289).

Účinky kanabinoidů jsou způsobeny interakcí se specifickými receptory vysoké afinity, které jsou přítomné na úrovni centrální (Devane a kol., *Molecular Pharmacology*, 1988, 34, 605-613) a periferní (Nye a kol., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1985, 234, 784-791; Kaminski a kol., *Molecular Pharmacology*, 1992, 42, 736-742; Munro a kol., *Nature* 1993, 365, 61-65).

Centrální účinky jsou způsobeny prvním typem receptorů kanabinoidů (CB₁), které jsou přítomny v mozku. Mimo to Munro a kol. (*Nature* 1993, 365, 61-65) klonovali další receptor kanabinoidů vázaný na proteiny G, který se nazývá CB₂, který je pouze přítomen na periférii a zejména v

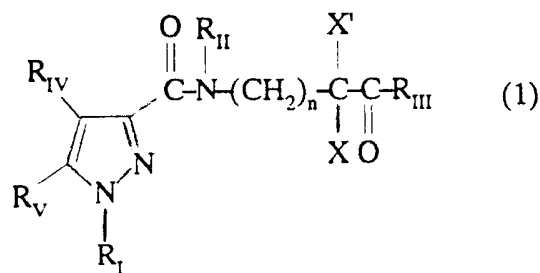
22.07.99

buňkách imunitního původu. Přítomnost receptorů kanabinoidů CB₂ v lymfoidních buňkách může vysvětlovat imunomodulaci, prováděnou agonisty receptorů kanabinoidů zmíněnou výše.

V literatuře bylo popsáno množství derivátů pyrazolu, zvláště spisy EP-A-268554 a DE-A-3910248 si nárokují pyrazoly mající herbicidní vlastnosti, spisy EP-A-430186 a JP-A-3031840 nárokují sloučeniny vhodné pro fotografii a spis EP-A-418845 nárokuje pyrazoly vykazující protizánětlivé, analgaické a antitrombotické účinky.

Deriváty pyrazolkarboxamidu jsou rovněž popsány zejména v přihláškách patentu EP-A-0289879 a EP-A-0492125; tyto sloučeniny vykazují insekticidní vlastnosti.

Kromě toho, přihláška patentu EP-A-0477049 popisuje deriváty pyrazolu-3-karboxamidu vzorce (1):



v kterém například:

R_I představuje aryllovou skupinu různě substituovanou;

R_{II} představuje atom vodíku nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

R_{III} představuje hydroxylovou skupinu, (C₁-C₆)alkoxylovou skupinu; aminoskupinu;

22.07.99

R_{IV} představuje atom vodíku nebo (C₁-C₆)alkylovou skupinu;
R_V představuje fenylovou skupinu různě substituovanou;
n je 0, 1, 2, nebo 3;

Tyto sloučeniny vykazují účinek na centrální nervovou soustavu a zejména interakci s receptorem neurotensinu.

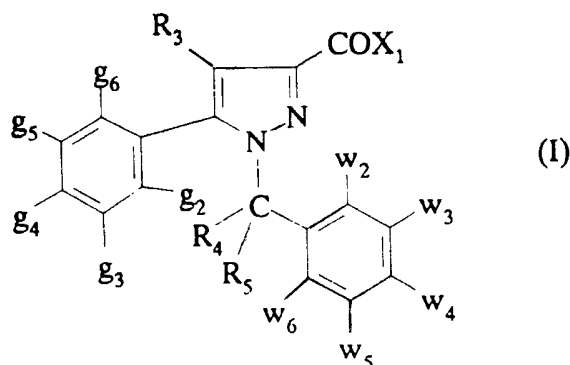
Navíc, přihlášky patentu EP-A-576357 a EP-A-658546 popisují deriváty pyrazolu mající afinitu k receptorům kanabinoidů. Přihláška patentu EP-A-656354 si mimo jiné nárokuje N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlor-fenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid nebo SR 141716 a její farmaceuticky přijatelné sole, které vykazují velmi dobrou afinitu k centrálním receptorům kanabinoidů.

Podstata vynálezu

Nyní byly nalezeny nové deriváty pyrazolu, které mají zvýšenou afinitu k lidským receptorům CB₂ a jsou pro uvedené receptory specifické, jakož i jsou silnými imunomodulátory.

V následujícím popisu termín „zvýšená afinita pro lidský receptor CB₂“ znamená afinitu charakterisovanou konstantou afinity obecně nižší než 100 nM jdoucí až do 0,1 nM a termínem „specifický“ jsou míněny sloučeniny, jejichž konstanta afinity pro receptor CB₂ je obecně alespoň 10krát menší než konstanta afinity pro receptory CB₁.

Podle jednoho z aspektů předloženého vynálezu jsou jeho předmětem sloučeniny obecného vzorce (I),



ve kterém symbol:

-X₁ představuje skupinu -NR₁R₂ nebo skupinu OR₂;

- skupiny g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ a w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, jsou identické nebo odlišné a představují každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, (C₁-C₄)alkylovou skupinu, (C₁-C₄)alkoxylovou skupinu, trifluormethyl, nitroskupinu, (C₁-C₄)alkylthioskupinu; za podmínky, že alespoň jeden ze substituentů g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ a alespoň jeden ze substituentů w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ jsou odlišné od atomu vodíku;
- R₁ představuje atom vodíku nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;
- R₂ představuje karbocyklický nearomatický radikál s (C₃-C₁₅) uhlíkovými atomy, nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo vícekrát substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, (C₁-C₄)alkylovou skupinu nebo (C₁-C₄)alkoxylovou skupinu;
- R₃ představuje atom vodíku nebo skupinu -CH₂-R₆;
- R₄ a R₅ představují každý nezávisle atom vodíku, (C₁-C₄)alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
nebo také R₄ představuje atom vodíku a R₅ a w₆ společně utváří ethylenový nebo trimethylenový radikál;
- R₆ představuje atom vodíku, nebo když substituenty g₂,

22.07.98

g_3 , g_4 , g_5 a/nebo g_6 jsou jiné než (C_1-C_4) alkylová skupina, R_6 představuje atom vodíku, (C_1-C_4) alkylovou skupinu, atom fluoru, hydroxyskupinu, (C_1-C_5) alkoxylovou skupinu, (C_1-C_5) alkylthioskupinu, hydroxy (C_1-C_5) alkoxylovou skupinu, kyanoskupinu, (C_1-C_5) alkylsulfinylovou skupinu, (C_1-C_5) alkylsulfonylovou skupinu;

jakož i jejich případné sole.

V případě, kdy sloučenina vzorce (I) podle předloženého vynálezu obsahuje jeden nebo více asymetrických uhlíků, pak jsou součástí vynálezu také optické izomery a racemáty.

Případné sole sloučenin obecného vzorce (I) znamenají adiční sole farmaceuticky přijatelných kyselin, jako jsou hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosforečnan, methansulfonát, methylsulfát, maleát, oxalát, fumarát, napfalensulfonát, glykonát, glukonát, citrát, isothionát, paratoluensulfonát, mesitylensulfonát nebo benzensulfonát.

Karbocyklické nearomatické radikály s počtem uhlíkových atomů C_3-C_{15} představují radikály mono- nebo polycyklické, kondenzované, přemostěné nebo spiranické, nasycené nebo nenasycené, popřípadě terpenické. Tyto radikály jsou popřípadě substituované jednou nebo vícekrát skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího (C_1-C_4) alkylovou skupinu, (C_1-C_4) alkoxlovou skupinu nebo atom halogenu, přičemž v případě terpenů nebo terpenických radikálů, například bornylu, menthylu nebo menthenylu, se alkylované skupiny terpenu nepovažují za substituenty.

22.07.98

Monocyklické radikály zahrnují cykloalkyly například cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklododecyl nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo vícekrát (C_1 - C_4)alkylovou skupinou, (C_1 - C_4)alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu, jako je skupina 2-methylcyklohex-1-yl, 2,6-dimethylcyklohex-yl, 2,2,6,6-tetramethylcyklohex-1-yl.

Di- nebo tricyklické kondensované, přemostěné, nebo spiranické, popřípadě terpenické radikály zahrnují například radikály bicyklo[2.2.1]heptyl nebo bicyklo-[3.2.1]oktyl, bicyklo[2.2.2]oktyl, tricyklo[5.2.1.0^{2,6}] decyl, spiro[5,5]-undecyl, bicyklo[2.2.2]okt-2-en-5-yl, tricyklo[2.2.1.0^{2,6}]-hept-3-yl, zmíněné radikály jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo vícekrát (C_1 - C_4)alkylovou skupinou, atomem halogenu nebo (C_1 - C_4)alkoxylovou skupinou, jako je 1,3,3-trimethyl-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl nebo fenchyl.

Popisované alkylové nebo alkoxylové skupiny v předloženém vynálezu jsou přímé nebo rozvětvené. Atomem halogenu se rozumí atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu.

Podle předloženého vynálezu jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterém symbol:

- X_1 představuje skupinu $-NR_1R_2$;
- skupiny g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 a w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 , jsou identické nebo odlišné a představují každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, (C_1 - C_4)alkylovou skupinu, (C_1 - C_4)alkoxylovou skupinu, trifluormethyl, nitroskupinu, (C_1 - C_4)alkylthioskupinu; za podmínky, že alespoň jeden ze

22.07.98

substituentů g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 a alespoň jeden ze substituentů w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 jsou odlišné od atomu vodíku;

- R_1 představuje atom vodíku nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;
- R_2 představuje karbocyklický nearomatický radikál s (C_3-C_{15}) uhlíkovými atomy, nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo vícekrát substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo (C_1-C_4) alkoxylovou skupinu;
- R_3 představuje atom vodíku nebo skupinu $-CH_2-R_6$;
- R_4 a R_5 představují každý nezávisle atom vodíku, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
- R_6 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu; jakož i jejich případné sole.

Mezi sloučeninami obecného vzorce (I), ve kterém X_1 představuje skupinu $-NR_1R_2$, jsou výhodné ty, ve kterých skupina R_1 představuje atom vodíku.

Mezi sloučeninami obecného vzorce (I), ve kterém X_1 představuje skupinu $-NR_1R_2$, nebo skupinu $-OR_2$, jsou výhodné ty, ve kterých skupina R_2 představuje radikál 1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl nebo radikál bicyklo-[3.2.1]okt-3-yl.

Mezi sloučeninami obecného vzorce (I), jsou výhodné ty sloučeniny, ve kterých skupina R_3 představuje atom vodíku nebo skupinu $-CH_2-R_6$ kdy R_6 představuje atom vodíku.

Mezi sloučeninami obecného vzorce (I), jsou výhodné ty sloučeniny, ve kterých skupiny R_4 a R_5 představují každá buď

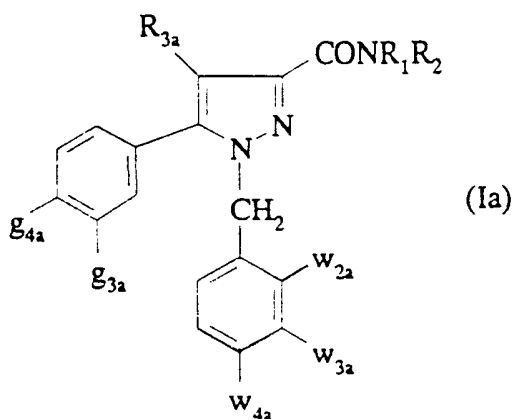
22.07.98

atom vodíku, nebo skupina R_4 představuje atom vodíku a skupina R_5 představuje (C_1-C_4) alkylovou skupinu.

Mezi sloučeninami obecného vzorce (I), jsou výhodné ty sloučeniny, ve kterých skupiny g_2 , g_5 a g_6 představují atom vodíku a g_3 a g_4 mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce (I).

Mezi sloučeninami obecného vzorce (I), jsou výhodné ty sloučeniny, ve skupiny w_5 a w_6 představují atom vodíku, skupina w_4 představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu, (C_1-C_4) alkoxylovou skupinu, trifluormethyl nebo (C_1-C_4) alkylthioskupinu a buď w_2 a w_3 představují každá atom vodíku, nebo jedna představuje atom vodíku a druhá představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl.

Soubor výhodných sloučenin podle předloženého vynálezu je souborem sloučenin obecného vzorce (Ia)



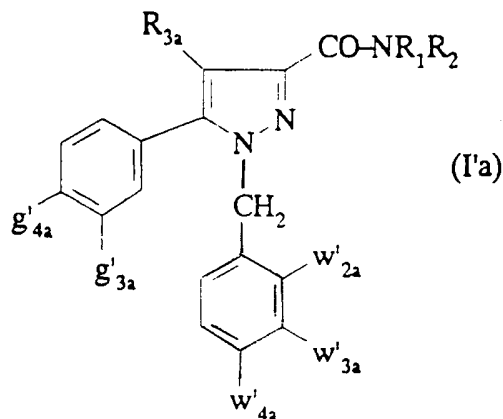
22.07.99

ve kterém substituenty

- R_1 , R_2 jsou tytéž jak jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I);
 - R_{3a} představuje atom vodíku nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{R}_{6a}$;
 - R_{6a} představuje atom vodíku nebo za podmínky, že substituenty g_{3a} a g_{4a} jsou jiné než (C_1-C_4) alkylová skupina,
 - R_{6a} představuje atom vodíku, methylovou skupinu ethylovou;
 - g_{3a} představuje atom vodíku, atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluoremethyl;
 - g_{4a} představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
 - w_{4a} představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
 - w_{2a} a w_{3a} skupiny představují každá atom vodíku nebo jedna představuje atom vodíku a druhá představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
- jakož i jejich případné sole.

Mezi těmito sloučeninami, ty sloučeniny, obecného vzorce (I'a)

22.07.98



ve kterém substituenty

- R_1 , R_2 jsou tytéž jak jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I);
 - R_{3a} je tentýž, jak je definován pro sloučeniny obecného vzorce (Ia);
 - g'_{3a} představuje atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, methylovou skupinu nebo trifluormethyl;
 - g'_{4a} představuje, atom chloru, atom fluoru, methylovou skupinu nebo trifluormethyl;
 - w'_{4a} představuje atom chloru, atom fluoru, methylovou skupinu nebo trifluormethyl;
 - w'_{2a} a w'_{3a} představují každá atom vodíku nebo jedna představuje atom vodíku a druhá představuje atom chloru, atom fluoru, methylovou skupinu nebo trifluormethyl;
- a jejich případné sole jsou zvláště výhodné.

Sloučeniny obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce (Ia') ve kterých substituent:

- R_1 představuje atom vodíku;

22.07.99

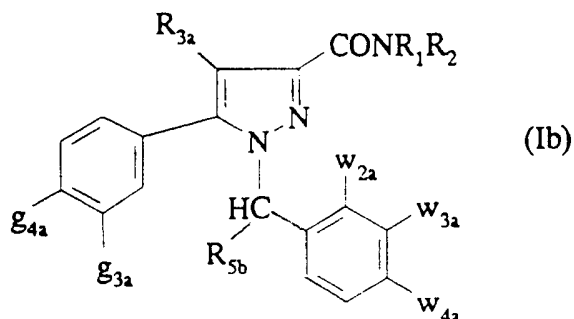
- R_2 představuje radikál
1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl nebo radikál
bicyklo[3.2.1]okt-3-yl;
- R_{3a} je definováno pro sloučeniny obecného vzorce (Ia);
- w'_{2a} , w'_{3a} , w'_{4a} , g'_{3a} a g'_{4a} jsou definovány pro sloučeninu obecného vzorce (I'a),
jakož i jejich případné sole.

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce (I'a) ve kterém substituent:

- g'_{3a} představuje atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, nebo methylovou skupinu;
- g'_{4a} představuje atom chloru, atom fluoru, nebo methylovou skupinu;
- w'_{4a} představuje atom chloru, atom fluoru, nebo methylovou skupinu;
- w'_{2a} a w'_{3a} představují každá atom vodíku nebo jedna představuje atom vodíku a druhá představuje atom chloru, atom fluoru nebo methylovou skupinu;
- R_1 , R_2 a R_{3a} jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (Ia');
jakož i jejich případné sole.

Dalším souborem výhodných sloučenin podle předloženého vynálezu je soubor sloučenin obecného vzorce (Ib)

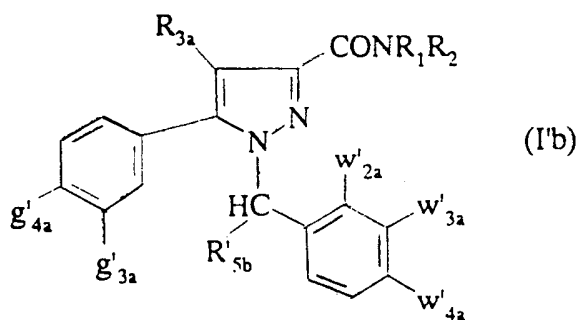
22.07.99



ve kterém substituenty:

- R_1 , R_2 jsou tytéž jak jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I);
- R_{3a} , w_{1a} , w_{3a} , w_{4a} , g_{3a} a g_{4a} jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (Ia);
- R_{5b} představuje (C_1-C_4) alkylovou skupinu; jakož i jejich případné sole.

Mezi těmito sloučeninami, ty sloučeniny, obecného vzorce (I'b)



ve kterém substituenty

- R_1 , R_2 jsou tytéž jak jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I);

22.07.98

- R_{3a} je tentýž, jak je definován pro sloučeniny obecného vzorce (Ia);
 - W'_{2a} , W'_{3a} , W'_{4a} , g'_{3a} a g'_{4a} jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I'a);
 - R'_{5b} představuje methylovou skupinu;
- jakož i jejich případné sole, jsou zejména výhodné.

Sloučeniny obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce (Ib') ve kterých substituent:

- R_1 představuje atom vodíku;
 - R_2 představuje radikál
1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl nebo radikál
bicyklo[3.2.1]okt-3-yl;
 - R_{3a} je definováno pro sloučeniny obecného vzorce (Ia);
 - R'_{5b} představuje methylovou skupinu;
 - W'_{2a} , W'_{3a} , W'_{4a} , g'_{3a} a g'_{4a} jsou definovány pro sloučeninu obecného vzorce (I'a),
- jakož i jejich případné sole.

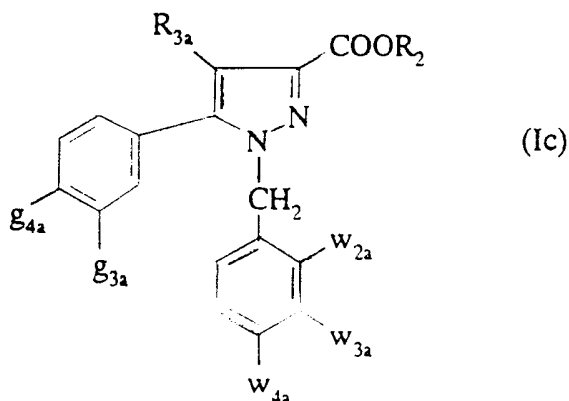
Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce (I'b) ve kterém substituent:

- g'_{3a} představuje atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, nebo methylovou skupinu;
- g'_{4a} představuje atom chloru, atom fluoru, nebo methylovou skupinu;
- W'_{4a} představuje atom chloru, atom fluoru, nebo methylovou skupinu;
- W'_{2a} a W'_{3a} představují každá atom vodíku nebo jedna představuje atom vodíku a druhá představuje atom chloru, atom fluoru nebo methylovou skupinu;
- R_1 , R_2 , R_{3a} a R'_{5b} jsou definovány pro sloučeniny obecného

22.07.98

vzorce (Ib');
jakož i jejich případné sole.

Dalším souborem výhodných sloučenin podle předloženého vynálezu je soubor sloučenin obecného vzorce (Ic)



ve kterém substituenty

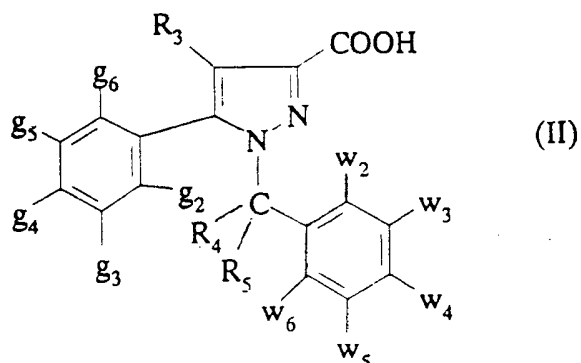
- R_2 je definován pro sloučeniny obecného vzorce (I);
- R_{3a} , w_{2a} , w_{3a} , w_{4a} , g_{3a} a g_{4a} jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (Ia);

jakož i jejich případné sole.

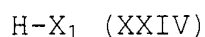
Dalším z aspektů předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I) a jejich solí, spočívající v tom, že se

- 1) působí na funkční derivát pyrazol-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce (II):

22.07.98



ve kterém substituenty w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_3 , R_4 a R_5 jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) sloučeninou vzorce (XXIV):



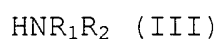
ve kterém skupina X_1 je definována pro sloučeniny obecného vzorce (I);

2) a popřípadě takto získaná sloučenina se přemění na jednu ze svých solí.

Jeden ze způsobů přípravy podle předloženého vynálezu (způsob A) je vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém skupina X_1 je představována skupinou NR_1R .

Tento způsob spočívá v:

1) působení na funkční derivát pyrazol-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce (II) jak byl její význam uveden výše aminem obecného vzorce:



ve kterém skupiny R_1 a R_2 jsou definovány pro sloučeniny

22.07.99

obecného vzorce (I);

2) a popřípadě takto získaná sloučenina se přemění na jednu ze svých solí.

Jako funkčního derivátu kyseliny lze použít chlorid kyseliny, anhydrid, smíšený anhydrid, alkylester s C_1-C_4 uhlíkovými atomy, ve kterém je alkylový řetězec přímý nebo rozvětvený, aktivní ester, například p-nitrofenylester nebo volnou kyselinu vhodně aktivovanou, například, N, N-dicyklohexylkarbodiimidem nebo hexafluorofosfátem benzotriazol-1-ylxytris(dimethylamino)fosfonia (BOP).

Taktéž lze ve způsobu A přípravy podle předloženého vynálezu nechat reagovat chlorid kyseliny pyrazol-3-karboxylové, získané reakcí thionylchloridu s kyselinou obecného vzorce (II), s aminem vzorce HNR_1R_2 , v inertním rozpouštědle, jako je chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan, dichlorethan, chloroform), ether (například tetrahydrofuran, dioxan) nebo amid (například N, N-dimethylformamid) za inertní atmosféry při teplotě mezi $0^\circ C$ a teplotou okolí za přítomnosti terciálního aminu jako je triethylamin, N-methylmorfolin nebo pyridin.

Varianta způsobu přípravy A podle předloženého vynálezu spočívá v přípravě smíšeného anhydridu kyseliny obecného vzorce (II) v přítomnosti báze jako je triethylamin a nechá se reagovat s aminem HNR_1R_2 , v rozpouštědle jako je dichlormethan, za inertní atmosféry, při teplotě okolí v přítomnosti báze jako je triethylamin.

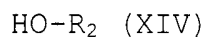
Dalším způsobem přípravy (způsob B) podle předloženého

22.07.98

vynálezu je příprava sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém skupina X_1 představuje skupinu $-OR_2$.

Tento způsob spočívá v:

1) působení na funkční derivát pyrazol-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce (II) jak byl její význam uveden výše alkoholem obecného vzorce:



ve kterém skupina R_2 je definována pro sloučeninu obecného vzorce (I);

2) a popřípadě takto získaná sloučenina se přemění na jednu ze svých solí.

Jako funkčního derivátu kyseliny (II) lze použít chlorid kyseliny, anhydrid, smíšený anhydrid nebo volnou kyselinu vhodně aktivovanou, například, N, N-dicyklohexylkarbodiimidem nebo hexafluorofosfátem benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)fosfonia (BOP).

Taktéž lze ve způsobu B přípravy podle předloženého vynálezu nechat reagovat chlorid kyseliny pyrazol-3-karboxylové, získané reakcí thionylchloridu s kyselinou obecného vzorce (II), s alkoholem vzorce $HO-R_2$, buď v inertním rozpouštědle, jako je chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan, dichlorethan, chloroform), ether (například tetrahydrofuran, dioxan) nebo amid (například N, N-dimethylformamid) za inertní atmosféry při teplotě mezi 0°C a teplotou okolí za přítomnosti terciálního aminu jako je triethylamin, N-methylmorfolin nebo pyridin nebo v pyridinu za teploty okolí

22.07.98

v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu.

Varianta způsobu přípravy A podle předloženého vynálezu spočívá v přípravě smíšeného anhydridu kyseliny obecného vzorce (II) reakcí ethylchloroformiátu s kyselinou obecného vzorce (II) v přítomnosti báze jako je triethylamin a nechá se reagovat s alkoholem HO-R_2 , v rozpouštědle jako je dichlormethan, za inertní atmosféry, při teplotě okolí v přítomnosti báze jako je triethylamin.

Po dobu přípravy při kterékoliv etapě sloučenin obecného vzorce (I) a zejména při přípravě meziproduktů obecného vzorce (II) může být nezbytné a/nebo žádoucí chránit funkční reakční nebo citlivé skupiny, jako jsou skupiny amino, hydroxy nebo karboxyskupiny, přítomné v jakékoliv z předmětných molekul. Tato ochrana se uskutečňuje použitím konvenčních chránících skupin, jak jsou například popsány v publikaci Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, Bd. Plenum Press, 1973 a v publikaci Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, 1991. Eliminace chránících skupin lze uskutečnit ve vhodné následující etapě za použití metod známých odborníkovi v oboru, které se neovlivní zbytky předmětných molekul.

Získaná sloučenina obecného vzorce (I) je izolována konvenčními technikami.

Podle povahy substituentů lze sloučeninu obecného vzorce (I) popřípadě přeměnit na sůl. Příprava solí se uskutečňuje působením kyseliny v organickém rozpouštědle. Působením

22.07.98

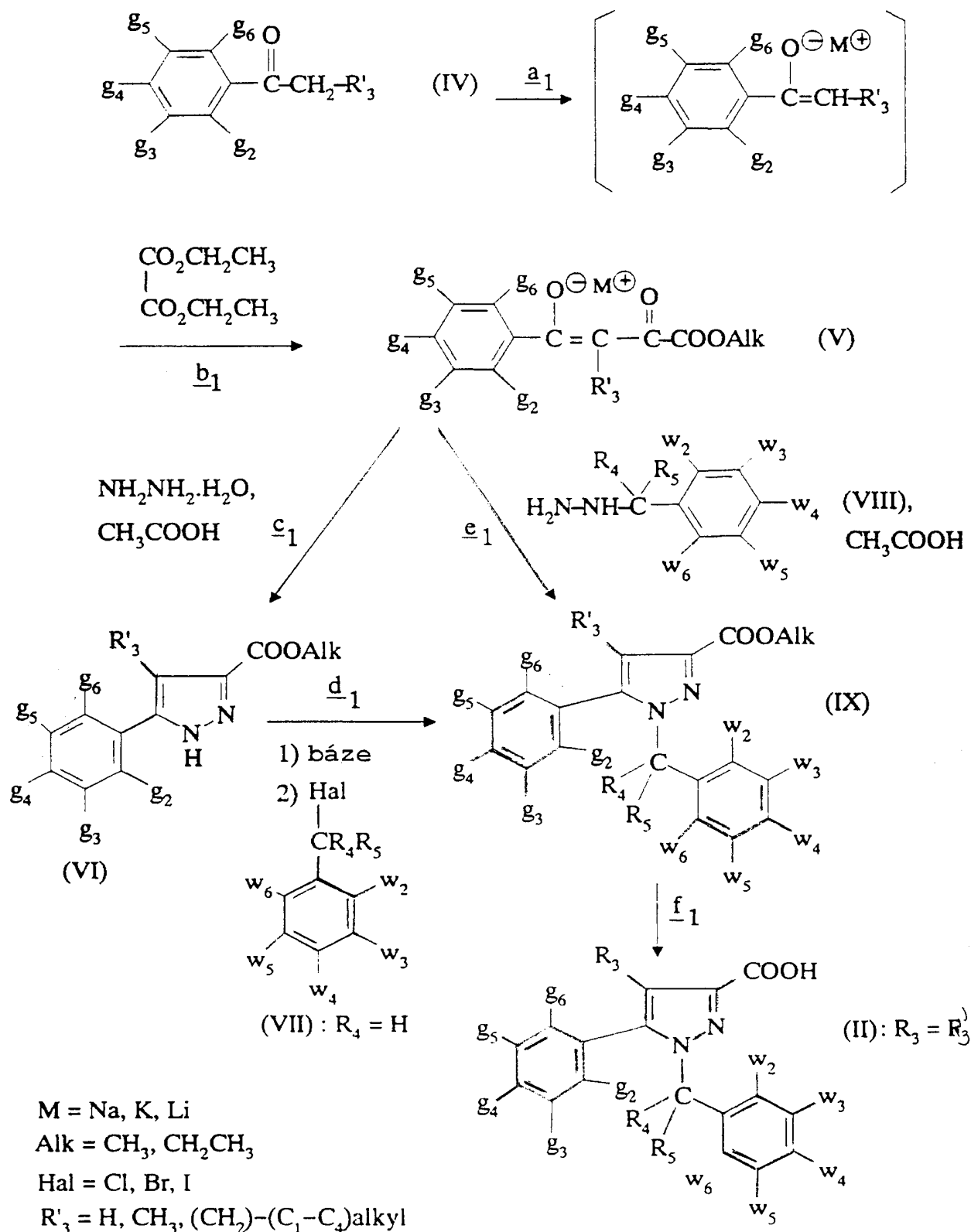
volné báze, rozpuštěné například v etheru, jako je diethylether nebo v alkoholu jako je propan-2-ol nebo v acetonu nebo v dichlormethanu na roztok kyseliny v stejném rozpouštědle se získá odpovídající sůl, která se izoluje klasickými technikami.

Takto se tedy například připraví hydrochlorid, hydrobromid sulfát, hydrogensulfonát, dihydrogenofosfát, methansulfonát, oxalát, maleát, fumarát, naftalensulfonát, benzensulfonát.

Sloučeniny obecného vzorce (II) se připravují různými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce (II), ve kterém skupina R_3 je totožná se skupinou R'_3 a představuje atom vodíku nebo skupinu $-CH_2-R_6$ ve které skupina R_6 znamená atom vodíku nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu se připraví podle následujícího
SCHEMA 1:

SCHEMA 1



První etapa a_1 spočívá v přípravě soli alkalického kovu odvozené od acetofenonu obecného vzorce (IV) ve kterém skupina R'_3 představuje atom vodíku nebo skupinu $-CH_2-R_6$ ve které skupina R_6 znamená atom vodíku nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu a skupiny g_2, g_3, g_4, g_5 a g_6 jsou jako definovány pro (I) a je na ně poté přidáno ekvimolární množství diethyloxalátu (etapa b_1) pro získání soli ketoesteru obecného vzorce (V).

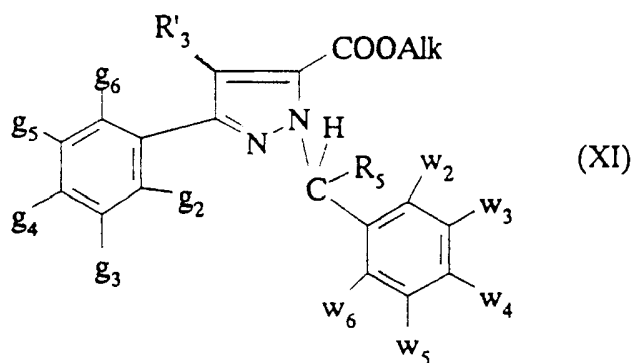
Ve zvláštním případě, když skupina $R'_3 = H$, alkalický kov bude přednostně sodík ($M = Na$) a sůl ketoesteru (V, $Alk = CH_3$) bude získána způsobem popsaným v Bull. Soc. Chim. Fr., 1947, 14, 1098 za použití methylátu sodného v methanolu za účelem provedení etapy a_1 . Taktéž lze použít v etapě a_1 účinný *terc.*-butylát draselný v ethanolu pro získání derivátu obecného vzorce (IV) poté je přidán diethyloxalát jak je popsáno v předešlém. Reakce je uskutečněna za teploty zpětného toku rozpouštědla. Takto je získána sloučenina obecného vzorce (V), ve kterém $M = K$ a $Alk = CH_2CH_3$.

Ve zvláštním případě, když skupina $R'_3 = H$, alkalický kov bude přednostně lithium ($M = Li$) a sůl ketoesteru (V, $Alk = CH_2CH_3$) bude získána způsobem popsaným v publikaci J. Heterocyclic. Chem., 1989, 26, 1389-1392 za použití lithné soli hexamethyldisilazanu v inertním rozpouštědle jako je diethylether nebo cyklohexan za účelem uskutečnění etapy a_1 .

V etapě c_1 je takto připravená sloučenina obecného vzorce (V) a přebytek hydrazinu (monohydrát hydrazinu nebo vodný roztok hydrazinu) se zahřívají při teplotě zpětného toku kyseliny octové. Precipitací z ledové vody se obdrží

pyrazol-3-karboxyláty obecného vzorce (VI).

V etapě d_1 se takto získanou sloučeninu obecného vzorce (VI) působí silnou bází jako je hydrid sodný nebo amid sodný v rozpouštědle za účelem získání aniontu, který vstoupí do reakce se sloučeninou obecného vzorce (VII) ve kterém Hal představuje atomem halogenu s výhodou chloru, bromu nebo jodu, R_4 představuje atom vodíku a skupiny w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 a R_5 jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I), pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (IX). Výhodně se reakce uskutečňuje v toluenu za teploty v rozmezí teploty okolí a teploty zpětného toku rozpouštědla způsobem, aby se získala většinou žádaná sloučenina obecného vzorce (IX). Když se reakce uskuteční v N, N-dimethylformamidu za teploty mezi 0 °C a teplotou okolí, pozoruje se většinová tvorba pozičního izomeru obecného vzorce (XI)



Alternativně, podle etapy e_1 , sloučenina obecného vzorce (V) a přebytek derivátu hydrazinu obecného vzorce (VIII) ve kterém skupiny $R_4, R_5, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6$ jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) se zahřívají při teplotě zpětného toku kyseliny octové; precipitací z ledové vody se

22.07.99

obdrží sloučeniny obecného vzorce (IX).

V etapě f_1 hydrolýzou sloučenin obecného vzorce (IX), v alkalickém prostředí a po okyselení se získají žádané sloučeniny obecného vzorce (II). Hydrolýza se uskutečňuje například za použití hydroxidu alkalického kovu jako je hydroxid draselný, hydroxid sodný nebo hydroxid lithný v inertním rozpouštědle jako je voda, methanol, ethanol, dioxan nebo směs těchto rozpouštědel za teploty od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

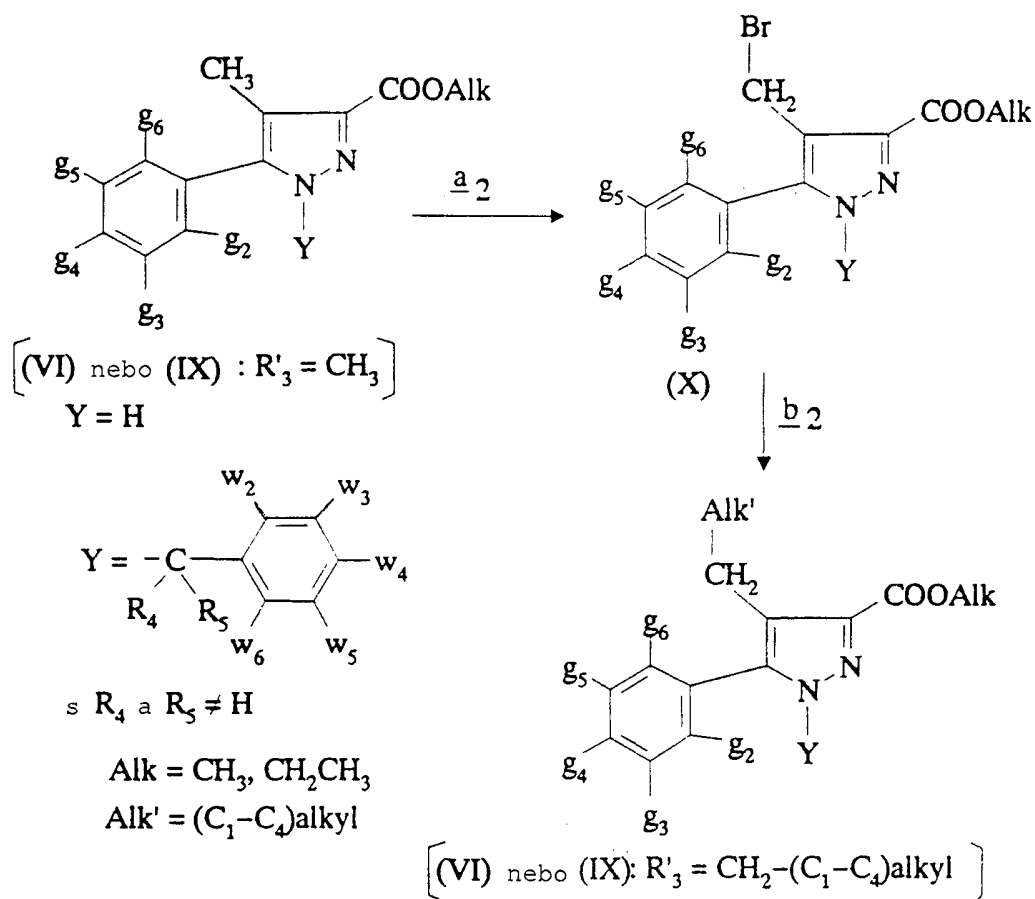
Výhodně se připravují sloučeniny obecného vzorce (IX) ve kterém skupina R_4 představuje atom vodíku, za použití etapy c_1 a poté etapy d_1 jak jsou tyto popsány výše.

Výhodně se připravují sloučeniny obecného vzorce (IX), ve kterém skupina R_4 a R_5 jsou odlišné od atomu vodíku, za použití etapy e_1 , jak je tato popsána výše.

Výhodně se připravují sloučeniny obecného vzorce (IX) ve kterém skupina $R'_3 = CH_2-(C_1-C_4)$ alkylová skupina buď, když skupiny R_4 a R_5 jsou odlišné od atomu vodíku, vycházejíce ze samotných sloučenin obecného vzorce (IX) nebo když skupina $R_4 = H$, vycházejíce ze sloučenin obecného vzorce (VI) podle následujícího Schematu 2:

22.07.98

SCHEMA 2



Etapa $\underline{a}_2$ sestává z přípravy 4-brommethylpyrazol-3-karboxylátu obecného vzorce (X) účinkem N-bromsukcinimidu na sloučeninu obecného vzorce (VI) nebo (IX) ve kterém skupina R'_3 představuje methylskupinu. Reakce se uskutečňuje v inertním rozpouštědle jako je tetrachlormethan v přítomnosti dibenzoylperoxydu za teploty zpětného toku rozpouštědla.

Když se použije sloučenina obecného vzorce (VI) uskuteční se výhodně bromace v etapě $\underline{a}_2$ sloučeniny jejíž pyrazolový dusík je chráněn (Y je N-chránící skupina). Jako N-chránící skupiny se používají klasické odborníkově v oboru dobře známé N-chránící skupiny jako je terc.-butoxykarbonyl.

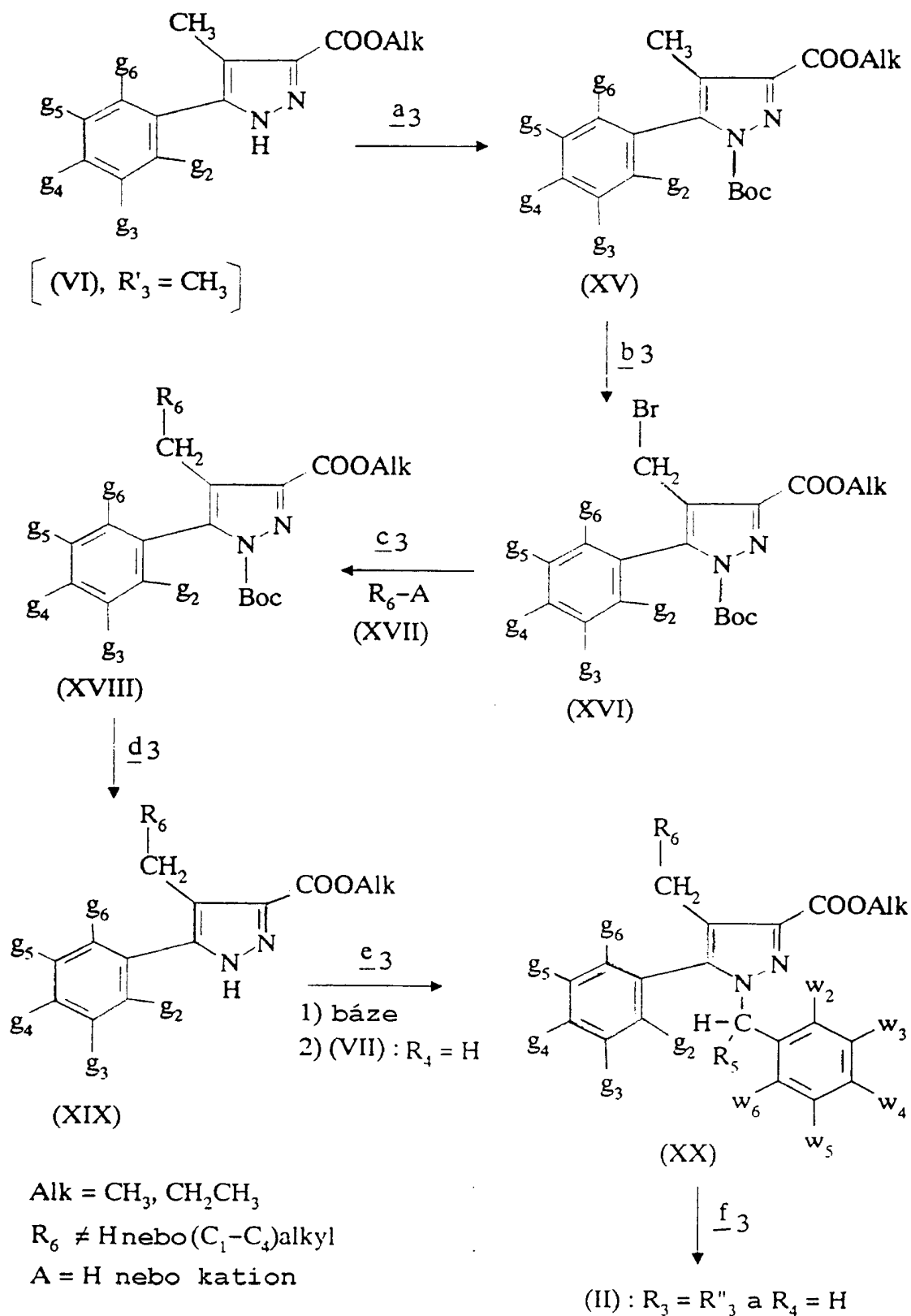
22.07.98

Etapa b_2 sestává z přípravy sloučeniny obecného vzorce (VI) nebo (IX), ve kterém skupina R'_3 představuje $-CH_2-(C_1-C_4)$ alkylovou skupinu účinkem organoměďnatanu $(Alk')_2CuLi$ ve kterém skupina Alk' představuje (C_1-C_4) alkylovou skupinu. Reakce se uskutečňuje způsobem popsáním v přihlášce patentu EP-A-0658546.

Popřípadě, když se použije sloučenina obecného vzorce (VI) s chráněným pyrazolovým dusíkem, pak se po etapě b_2 eliminuje N-chránicí skupina způsoby známými odborníkovi v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce (II), ve kterém skupina R_4 představuje atom vodíku a skupina $R_3 = R''_3$ a představuje skupinu $-CH_2-R_6$ ve které R_6 je jiný než atom vodíku nebo jiný než (C_1-C_4) alkylová skupina se připraví podle následujícího Schematu 3

SCHEMA 3



22.07.99

V etapě $\underline{a}_3$ atom dusíku sloučeniny obecného vzorce (VI) ($R'_3 = CH_3$) je chráněn N-chránicí skupinou jako je terc.-butoxykarbonyl (Boc), metodami známými odborníkům.

Etapa $\underline{b}_3$ spočívá v přípravě 4-brommethylpyrazol-3-karboxylátu obecného vzorce (XVI) metodou popsanou výše v etapě $\underline{a}_2$ Schematu 2.

V etapě $\underline{c}_3$ se působí na sloučeninu obecného vzorce (XVI) sloučeninou obecného vzorce R_6-A (XVII) ve kterém R_6 , jak byl definován ve vzorci (I), je jiný než atom vodíku nebo (C_1-C_4)alkylová skupina a A představuje atom vodíku nebo kationt jako je kationt alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo kvarterní amoniovou skupinu jako je tetraethylamonium.

Pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (XVIII), ve kterém R_6 je (C_1-C_5)alkoxy nebo hydroxy(C_1-C_5)alkoxy, se použije jako reaktant obecného vzorce (XVII) alkohol s jedním až pěti atomy uhlíku nebo dialkohol jedním až pěti atomy uhlíku v přítomnosti nenukleofilní báze jako je hydrid kovu jako hydrid sodný nebo draselný. V závislosti na hodnotách R_6 je možné získat v etapě $\underline{c}_3$ způsobu podle vynálezu směs esterů, která se zmýdelní v etapě $\underline{f}_3$, což dá kyselinu obecného vzorce (II).

Pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (XVIII), ve kterém R_6 je (C_1-C_5)alkylthio, se použije jako reaktant obecného vzorce (XVII) thioalkohol jedním až pěti atomy uhlíku v přítomnosti nenukleofilní báze jako je hydrid kovu jako hydrid sodný nebo draselný.

V případě potřeby je možné přeměnit ester obecného vzorce (XVIII), získaný v etapě c_3 ve které R_6 je skupina (C_1-C_5) alkylthio působením oxidačního činidla jako je voda nasycená kyslíkem nebo kyselina metachlorperbenzoová, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XVIII), ve kterém R_6 představuje (C_1-C_5) alkylsulfonyl nebo (C_1-C_5) alkylsulfinyl.

Pro příprava sloučeniny obecného vzorce (XVIII) ve které R_6 je kyano, je možné jako reaktant obecného vzorce (XVII) kvarterní kyanid amonný, například kyanid tetraethylamonný nebo kyanid kovu, jako je kyanid sodný; v posledním případě reakce nukleofilní substituce z etapy c_3 je prováděna v přítomnosti katalyzátoru změny fáze.

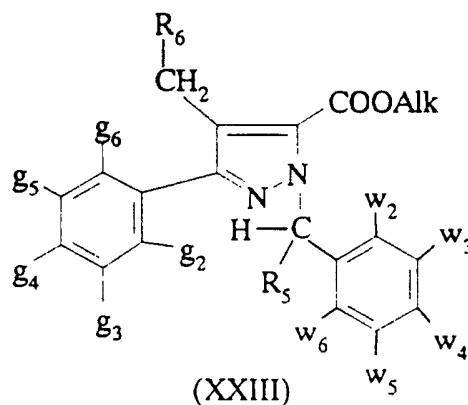
Pro příprava sloučeniny obecného vzorce (XVIII), ve kterém R_0 je fluor je možné použít jako reaktant obecného vzorce (XVII) fluorizační činidlo; jako fluorizační činidlo je možné uvést fluorid kovu, například fluorid draselný použitý v přítomnosti komplex vytvářejícího činidla komplexant jako Kryptofix®.

Pro příprava sloučeniny obecného vzorce (XVIII), ve kterém $R_6 = OH$, se použije jako reaktant (XVII) hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

V etapě d_3 se odstraní N-chránicí skupina metodami známými odborníkům.

V etapě e_3 se působí na takto získanou sloučeninu obecného vzorce (XIX) silnou bází jako je hydrid sodný nebo amid

sodný v rozpouštědle, což dodá anion, který je uveden do reakce se sloučeninou obecného vzorce (VII), ve kterém Hal představuje halogen, výhodně chlor, brom nebo jód, R_4 představuje atom vodíku a w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 a R_5 jsou stejné, jako byly definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I), aby byla získána sloučenina obecného vzorce (XX). Reakce probíhá výhodně v toluenu při teplotě v rozmezí mezi teplotou okolí a teplotou zpětného toku rozpouštědla tak aby byla získána převážně očekávaná sloučenina obecného vzorce (XX). Pokud se reakce provádí v N, N-dimethylformamidu při teplotě v rozmezí mezi 0 °C a teplotou okolí, je pozorováno převážně vytváření pozičního izomeru obecného vzorce (XXIII):

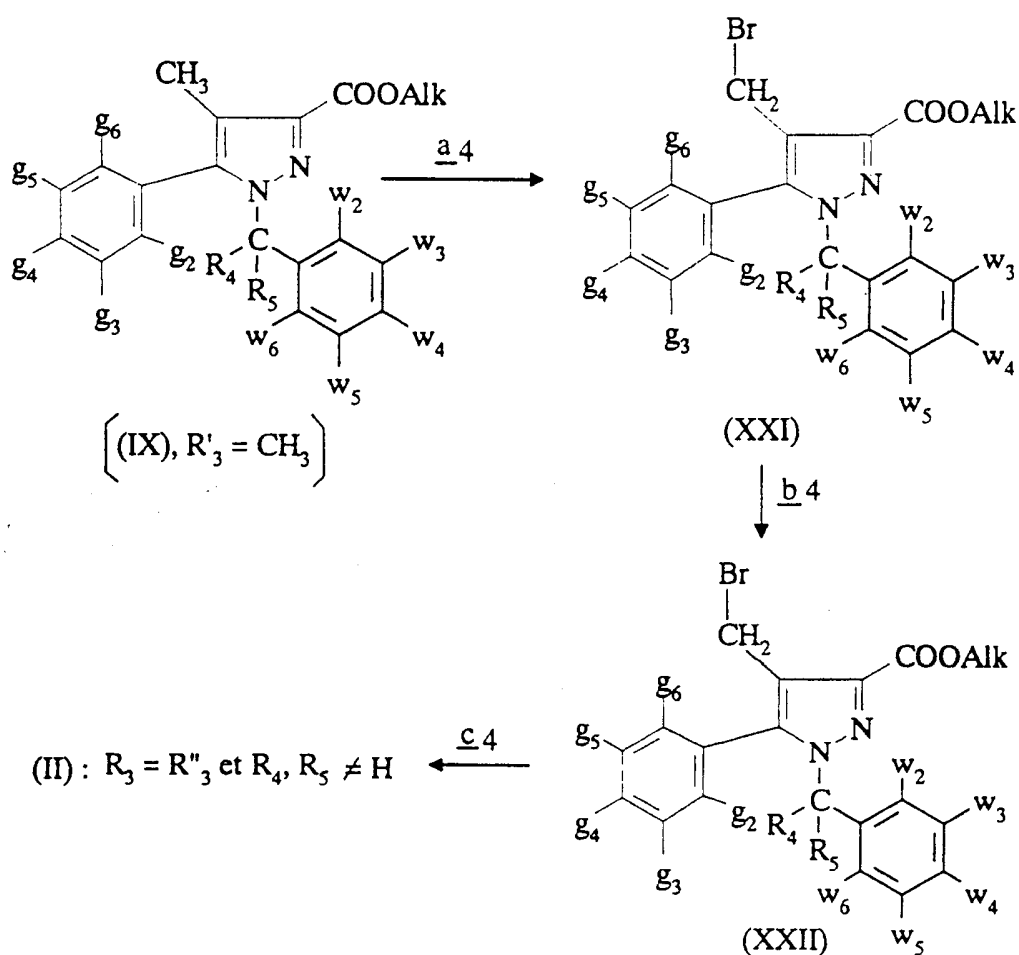


V etapě f_3 se hydrolýzou sloučenin obecného vzorce (XX) v alkalickém prostředí a potom acidifikací získají očekávané sloučeniny obecného vzorce (II). Hydrolýza probíhá za použití například hydroxidu alkalického kovu jako je hydroxid draselný, hydroxid sodný nebo hydroxid lithný v inertním rozpouštědle jako je voda, methanol, ethanol, dioxan nebo směs těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí mezi 0 °C a teplotou zpětného toku rozpouštědla.

22.07.98

Sloučeniny obecného vzorce (II) ve kterém $R_3 = R'_3$ a představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{R}_6$ ve které R_6 je jiný než atom vodíku nebo jiný než (C_1-C_4) alkylová skupina a R_4 a R_5 nejsou atom vodíku, se připravuje podle Schematu 4 podaného níže, ve kterém Alk představuje methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

SCHEMA 4



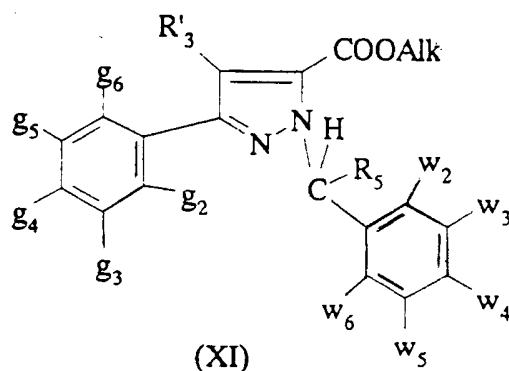
Etapu $\underline{a}_4$ spočívá v přípravě 4-brommethylpyrazol-3-karboxylátu obecného vzorce (XXI) metodou popsanou výše v etapě $\underline{a}_1$ Schematu 2.

22.07.99

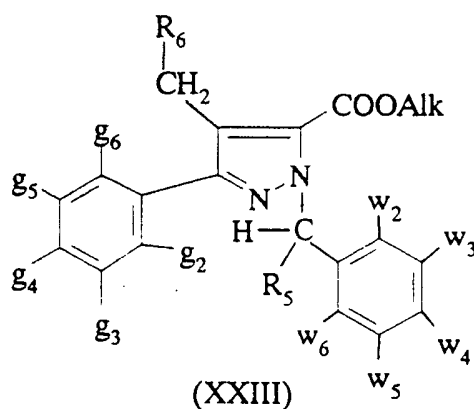
V etapě $\underline{b}_4$ se působí na sloučeninu obecného vzorce (XXI) sloučeninou obecného vzorce R_6-A (XVII), tak jak je definována výše a způsoby, popsány v etapě $\underline{c}_3$ Schematu 3.

V etapě $\underline{c}_4$ se hydrolýzou sloučenin obecného vzorce (XXII) v alkalickém prostředí a potom acidifikací získají očekávané sloučeniny obecného vzorce (II). Hydrolýza probíhá metodami popsány v etapě $\underline{f}_1$ Schematu 1.

V etapě $\underline{d}_1$ Schematu 1 nebo v etapě $\underline{e}_3$ Schematu 3, v průběhu reakce sloučeniny obecného vzorce (VI) nebo sloučeniny obecného vzorce (XIX) s halogenovaným derivátem obecného vzorce (VII), je možné získat směs v různých proporcích sloučenin obecného vzorce (IX) nebo sloučenin obecného vzorce (XX) a jejich odpovídajících izomerů obecného vzorce:

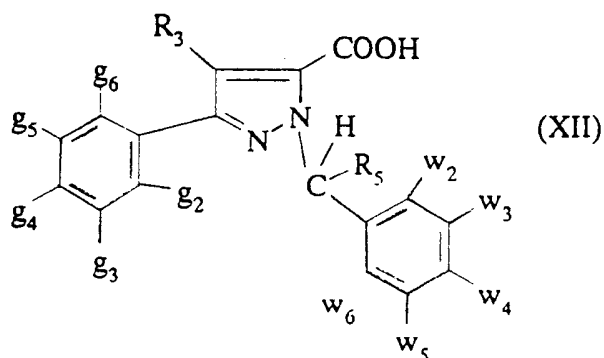


nebo



Dva izomery (IX) a (XI) nebo dva izomery (XX) a (XXIII) mohou být odděleny chromatografií na silikagelu klasickými metodami. Dva izomery (IX) a (XI) nebo (XX) a (XXIII) jsou charakterizovány jejich spektrem NMR, zejména studiem Overhauserova efektu (N. O. E.).

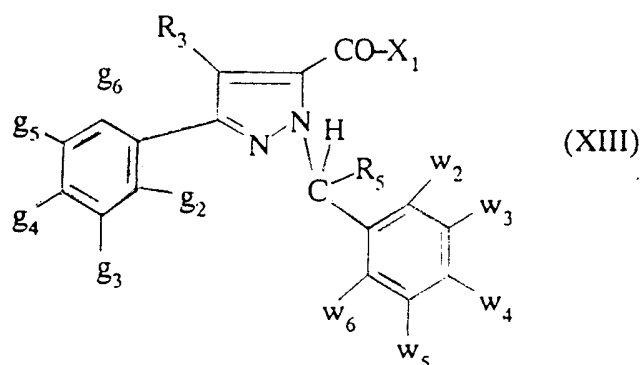
Je také možné provádět etapu f_1 způsobu podle vynálezu nebo etapu f_3 , tak, jak je popsána ve Schematu 1 nebo ve Schematu 3, na směs izomerů, aby se získala směs kyseliny obecného vzorce (II) a jejího izomeru obecného vzorce:



Na směs dvou izomeru (II) a (XII) se aplikuje způsob podle vynálezu, popsáný výše a tím se získá směs sloučeniny

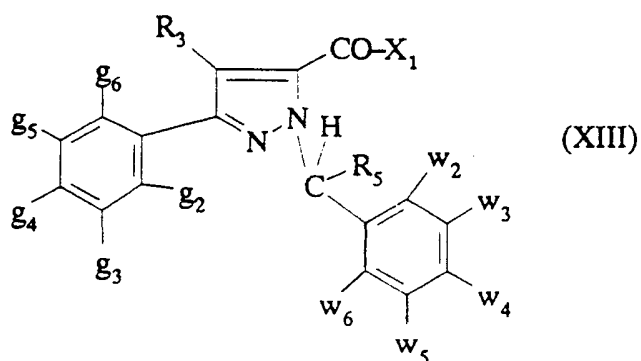
22.07.98

obecného vzorce (I), ve kterém $R_4 = H$ a jejího izomeru obecného vzorce:



Potom se provádí separace dvou izomerů klasickými metodami, jako je například chromatografie na silikagelu nebo krystalizace a tím se nakonec získá sloučenina obecného vzorce (I) podle vynálezu.

Dalším předmětem předloženého vynálezu jsou sloučeniny, které jsou meziprodukty způsobu podle vynálezu pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), které mají obecný vzorec:



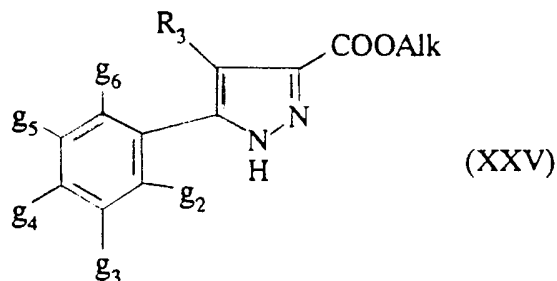
ve kterém:

- X_1 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , R_3 a R_5 jsou stejné, jako byly definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I);

a jejich případné sole.

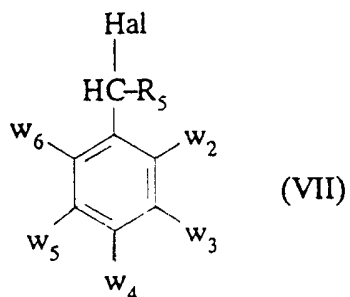
Dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob výroby sloučenin meziproduktů obecného vzorce (II) a sloučenin obecného vzorce (XII), které je možno použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce (1) ve kterém $R_4 = H$ a sloučenin obecného vzorce (XIII). Tento způsob sestává z toho, že:

1) se působí na sloučeninu obecného vzorce:



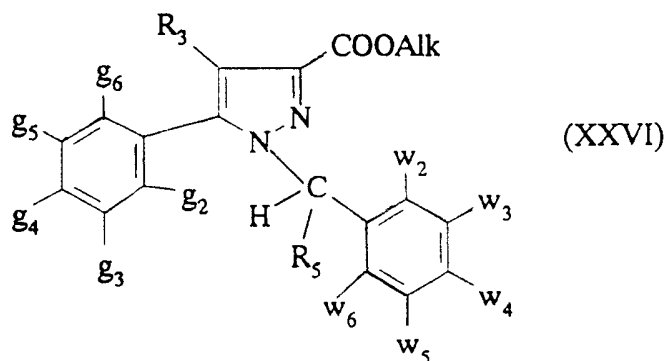
ve kterém g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 a R_3 jsou stejné, jako byly definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) a Alk představuje methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, silnou bází v rozpouštědle a potom se nechá takto získaný anion reagovat se sloučeninou obecného vzorce (VII)

22.07.98



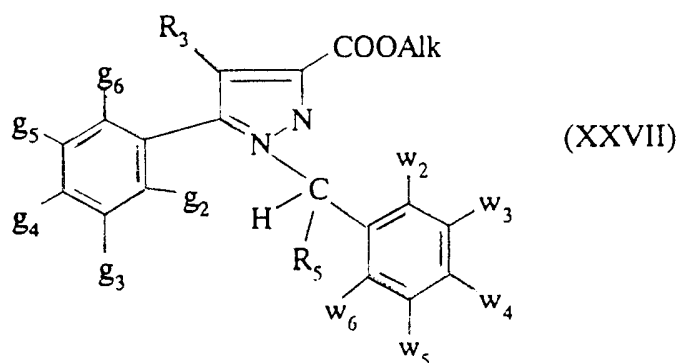
ve kterém w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 a R_5 jsou stejné, jako byly definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) a Hal představuje atom halogenu, čímž se získá:

- buď, pokud se reakce provádí v toluenu při teplotě mezi teplotou okolí a teplotou zpětného toku rozpouštědla, sloučenina obecného vzorce (XXVI):



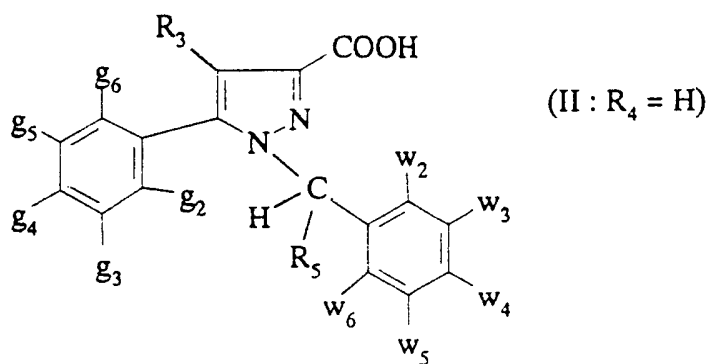
- nebo, pokud se reakce provádí v N, N-dimethylformamidu při teplotě v rozmezí mezi 0 °C a teplotou okolí, sloučenina obecného vzorce:

22.07.98



2) hydrolýzuje se v alkalickém prostředí buď sloučenina obecného vzorce (XXVI) nebo sloučenina obecného vzorce (XXVII), čímž se získá získat:

- buď sloučenina obecného vzorce (II; $R_4=H$):



- nebo sloučenina obecného vzorce (XII):

(XII)

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (XIII) a jejich solí, který sestává z následujících kroků:

1) působí se na funkční derivát kyseliny obecného vzorce:

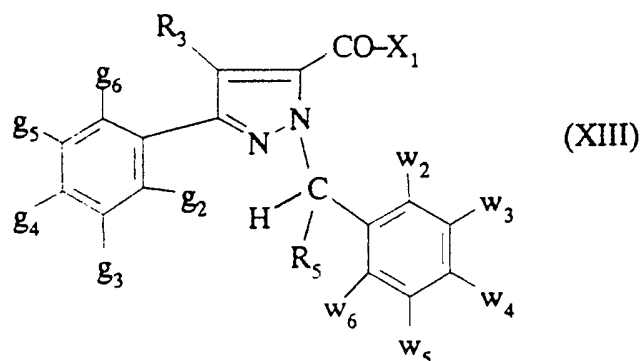
(XII)

ve kterém $g_2, g_3, g_4, g_5, g_6, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, R_3$ a R_5 jsou stejné, jako byly definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) sloučeninou obecného vzorce:

$$\text{H-X}_1 \quad (\text{XXIV})$$

ve kterém X_1 je jako byl definován pro sloučeniny obecného vzorce (I), čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XIII):

22.07.98



2) a takto získaná sloučenina se popřípadě přemění na jednu z jejích solí.

Benzylhalogenidy obecného vzorce (VII) jsou známe nebo připravené známými metodami. Obecně mohou sloučeniny obecného vzorce (VII), ve kterém Hal představuje atom bromu být připravené působením N-bromsukcinimidu na odpovídající deriváty methylbenzenu v přítomnosti peroxidu dibenzoylu. Je také možné připravit benzylbromid, vycházejíce z odpovídajícího benzylalkoholu působením kyseliny bromovodíkové v roztoku ve vodě nebo v kyselině octové. Je také možné použít působení tribromid fosforu na odpovídající benzylalkohol pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (VII), ve kterém Hal představuje atom bromu.

Sloučeniny obecného vzorce (VII), ve kterém Hal představuje atom jódu, mohou být připravené působením jodidu sodného na sloučeninu obecného vzorce (VII), ve kterém Hal představuje atom chloru v rozpouštědle jako je aceton nebo butan-2-on.

Sloučeniny obecného vzorce (VII), ve kterém Hal představuje

22.07.98

atom chloru, mohou být připravené působením thionylchloridu na odpovídající benzylalkohol.

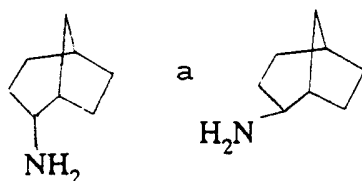
Speciálně je také možné připravit sloučeniny obecného vzorce (VII), ve kterém R_5 představuje trifluormethyl a Hal představuje atom chloru, metodou popsanou v J. Fluorine Chem., 1986, 32 (4), 361-366.

Je také možné připravit sloučeniny obecného vzorce (VII) ve kterém R_5 představuje trifluormethyl z odpovídajících α -(trifluormethyl)benzylalkoholů výše popsanými metodami. α -(trifluormethyl)benzylalkoholy mohou být připraveny podle Tetrahedron, 1989, 45(5), 1423 nebo podle J. Org. Chem., 1991, 56 (1), 2.

Sloučeniny obecného vzorce (VIII) jsou známé nebo připravené známými metodami, jako jsou například metody popsané v J. Org. Chem., 1988, 53, 1768-1774 nebo v J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 6562-6568.

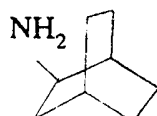
Aminy obecného vzorce HNR_1R_2 jsou buď dostupné komerčně nebo jsou popsány v literatuře nebo připraveny známými metodami podle Příprav popsaných níže:

endo a exo bicyklo[3.2.1]oktan-2-ylamin připravené podle H. Maskill a kol., J. Chem. Soc. Perkin II, 1984, 119;

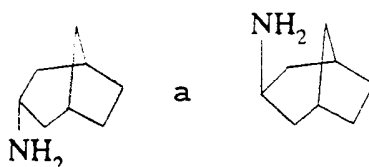


22.07.98

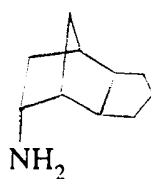
bicyklo[2.2.2]oktan-2-ylamin připravený podle R. Seka a kol., Ber. 1942, 1379;



endo a exo bicyklo[3.2.1]oktan-3-ylamin připravené podle H. Maskill a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369;

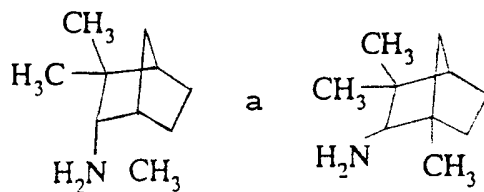


endo tricyklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-8-ylamin připravený podle G. Buchbauer a kol., Arch. Pharm., 1990, 323, 367;

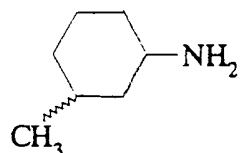


endo a exo, 1R a 1S 1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan-2-ylamin připravené podle Ingersoll a kol., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3360 nebo podle J. A. Suchocki a kol., J. Med. Chem., 1991, 34, 1003-1010;

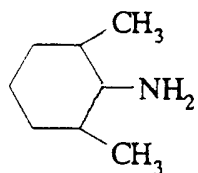
22.07.98



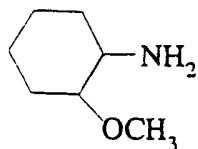
3-methylcyklohexylamin připravený podle Smith a kol., J. Org. Chem., 1952, 17, 294;



2,6-dimethylcyklohexylamin připravený podle Cornubert a kol., Bull. Soc. Chim. Fr., 1945, 12, 367;

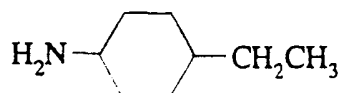


2-methoxycyklohexylamin připravený podle Noyce a kol., J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 768;

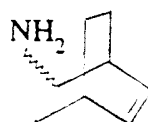


22.07.98

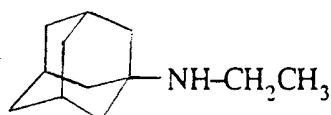
4-ethylcyklohexylamin připravený podle A. Shirahata a kol.,
Biochem. Pharmacol., 1991, 41, 205;



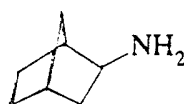
bicyklo[2.2.2]okt-2-en-5-amin připravený podle H. L. Goering
a kol., J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1391;



N-ethyl-1-adamantylamin připravený podle V. L. Narayanan a
kol., J. Med. Chem., 1972, 15, 443;

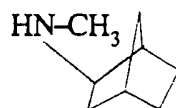


tricyklo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-ylamin připravený podle G.
Muller a kol., Chem. Ber., 1965, 98, 1097;

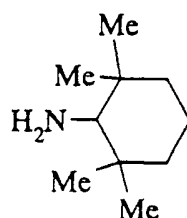


N-methyl-exo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ylamin připravený podle
W. G. Kabalka a kol., Synth. Commun., 1991, 20, 231;

22.07.98



2,2,6,6-tetramethylcyclohexylamin připravený podle J. Chem. Soc., C, 1970, 1845.



Alkoholy obecného vzorce HO-R_2 jsou buďto komerčně dostupné nebo popsány v literatuře nebo připravené známými metodami. Například je možné provádět redukci odpovídajících ketonů, aby se získaly alkoholy obecného vzorce (XIV). Redukce probíhá prostřednictvím redukčního činidla, jako je borohydrid sodný v rozpouštědle jako je methanol nebo hydrid hlinitý a lithný v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo diethylether při teplotě v rozmezí mezi teplotou okolí a teplotou zpětného toku rozpouštědla.

Obzvláště je možno připravit 2,2,6,6-tetramethylcyclohexanol podle Comptes-rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences, 156, 1201.

Použití sloučenin obecného vzorce (III) v enantiomerní čisté formě v etapě 1) způsobu A nebo použití sloučenin obecného vzorce (XIV) v enantiomerní čisté formě v etapě

22.07.98

1) způsobu B a použití sloučenin obecného vzorce (VII) nebo (VIII) v enantiomericky čisté formě v etapách d_1 a e_1 Schematu 1 nebo v etapě e_3 Schematu 3 přípravy sloučeniny obecného vzorce (II) dovoluje získat sloučeniny obecného vzorce (I) v enantiomericky čisté formě.

Rozdělení racemických směsí sloučenin obecného vzorce (III), (VII), (VIII) nebo (XIV) probíhá způsoby dobře známými odborníkům.

Sloučeniny obecného vzorce (I) vykazují velmi dobrou afinitu *in vitro* pro receptory CB_2 , v pokusných podmínkách, popsanych v Bouaboula a kol., Eur. J. Biochem., 1993, 214, 173-180.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu a jejich případné soli jsou obzvláště silné a selektivní ligandy receptorů CB_2 , které mají K_i obecně v rozmezí mezi 0,1 a 100 nM. Jsou obecně od 10 do 1000krát aktivnější vůči receptorům CB_2 než vůči receptorům CB_1 a jsou účinné při podávání cestou orální.

Sloučeniny (I) podle vynálezu jsou antagonisté receptorů CB_2 . Antagonistický účinek těchto sloučenin vůči receptorům CB_2 byl určen v různých modelech. Je známo, že agonisté receptorů kanabinoidů (Δ^9 -THC, WIN 55212-2 nebo CP 55940) jsou schopné inhibovat aktivitu adenylát cyklázy indukovanou Forskolinem, jak popsáno v M. Rinaldi-Carmona a kol., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1996, 278, 871-878. V tomto modelu jsou sloučeniny (I) podle vynálezu schopné blokovat úplně účinek agonistů receptorů

22.07.98

kanabinoidů.

Na druhé straně je známo že v nanomolárních koncentracích jsou agonisté receptorů cannabinoidů (WIN 55212-2 nebo CP-55940) schopné zvýšit podíl syntézy DNA lidských buněk B kostimulovaných protilátkami anti-Ig: zvýšení inkorporace thymidinu o zhruba 40 % (J. M. Derocq a kol., FEBS Letters, 1995, 369, 177-182). Jestliže se použijí sloučeniny (I) podle vynálezu nebo jejich případné sole v širokém rozmezí koncentrací od 10^{-10} M do 10^{-5} M, je pozorováno, že blokují zvýšení podílu syntézy DNA lidských buněk B (stimulovaných jako bylo popsáno výše) indukované agonisty receptorů cannabinoidů (WIN 55212-2 nebo CP 55940).

Mimo to agonisté receptorů kanabinoidů (CP 55940 nebo WIN 55212-2) indukují aktivaci protein kináz aktivovaných mitogeny (MAPK: "mitogen activated protein kinases") v buňkách exprimujících receptor CB₂. Sloučeniny (I) podle vynálezu specificky blokují tuto aktivaci MAPK indukovanou agonisty receptorů kanabinoidů (CP 55940 nebo WIN 55212-2).

Sloučeniny podle vynálezu nebo jejich případné sole vykazují také afinitu *in vivo* pro receptory kanabinoidů CB₂ přítomných ve slezině myši, pokud jsou podávány intravenózní, intraperitoneální nebo orální cestou. Jejich aktivita byla prokázána pokusy s vazbou *ex vivo* s [³H]-CP 55940. Pokusy byly prováděny v podmínkách popsaných v M. Rinaldi-Carmona a kol., Life Science, 1995, 56, 1941-1947.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají toxicitu, která je slučitelná s jejich použitím jako léčiva.

22.07.98

Díky svým pozoruhodným vlastnostem, zejména díky jejich vysoké afinitě a jejich selektivitě pro periferní receptory CB_2 mohou být sloučeniny obecného vzorce (I) buď samy o sobě nebo ve formě svých farmaceuticky přijatelných solí použity jako účinné složky léků.

Onemocnění, pro jejichž léčení mohou být sloučeniny (I) anebo jejich farmaceuticky přijatelné soli použity, jsou choroby, týkající se buněk imunitního systému a imunitních poruch, například autoimunitní onemocnění, onemocnění související s transplantacemi orgánů, infekční onemocnění, alergická onemocnění, onemocnění gastrointestinálního systému jako například Crohnova nemoc. Obzvláště je možné uvést následující autoimunitní onemocnění: rozptýlený lupus erythematodes disséminé, onemocnění spojivkové tkáně, Sjógrenův syndrom, znehybňující spondylartritida, reaktivní artritida, reumatická polyartritida, nediferencovaná spondylartritida, Behcova choroba, autoimunitní hemolytické anémie, roztroušená skleróza, psoriasis. Alergická onemocnění, která mohou být léčena mohou být například typu přímé hypersensibility nebo astmatu. Stejně tak mohou být sloučeniny podle vynálezu a jejich případné farmaceuticky přijatelné sole použity pro léčení vaskularit, parazitárních infekcí, virálních infekcí, bakteriálních infekcí, amyláz, onemocnění zasahujících linie lymfohematického systému.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je proto způsob léčení výše uvedených onemocnění, které spočívá v podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli pacientovi, který má její

22.07.98

potřebu.

Dalším předmětem předloženého vynálezu bylo také použití sloučenin obecného vzorce (I) pro přípravu léčiv určených k léčení potíží, souvisejících s receptory kanabinoidů CB₂, obzvláště souvisejících s imunitními poruchami a nebo s onemocněními které souvisejí s imunitním systémem.

Sloučeniny (I) nebo (XIII) podle vynálezu buď samy o sobě nebo označené radioizotopy mohou být navíc použity jako farmakologické nástroje pro detekci a označování periferních receptorů CB₂ kanabinoidů u člověka a u zvířat. Toto použití představuje další předmět předloženého vynálezu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou obecně podávány v jednotkových dávkách. Uvedené jednotkové dávky jsou výhodně formulovány jako farmaceutické kompozice ve kterých je účinná složka smíchána s farmaceutickým excipientem.

Dalším předmětem předloženého vynálezu jsou tedy farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce (I) nebo jednu z jejích farmaceuticky přijatelných solí.

Sloučeniny obecného vzorce (I) popsané výše a jejich farmaceuticky přijatelné sole mohou být použity v denních dávkách od 0,01 do 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti ošetřovaného savce, výhodně v denních dávkách od 0,1 do 50 mg/kg. U člověka se dávka může měnit výhodně od 0,5 do 4000 mg denně, výhodněji od 2,5 do 1000 mg podle věku ošetřované

22.07.99

osoby a nebo typu ošetření: prevence nebo léčení.

Ve farmaceutických kompozicích podle předloženého vynálezu, určených pro podávání cestou orální, sublingvální, pro inhalaci, pro podávání cestou sub-kutánní, intramuskulární, intravenózní, transdermální, lokální nebo rektální mohou být účinné složky podávány v jednotkové formě, ve směsi s klasickými farmaceutickými nosiči a to jak zvířatům, tak člověku. Vhodné jednotkové dávkovací formy zahrnují v případě cesty orální tablety, želatinové tobolky, prášky, granule a roztoky nebo orální suspenze, dále podávání sublingvální a bukalní, aerosoly, implanáty, formy pro podávání subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intranasální nebo intraokulární a formy pro podávání rektální.

Jestliže je připravena kompozice jako pevná látka ve formě tablet, je možné k aktivní složce, která může nebo nemusí být mikronizovaná, přidat smáčecí činidlo jako je laurylsulfát sodný a smíchat s farmaceutickým vehikulem jako je oxid křemičitý, želatina, škrob, laktóza, stearát hořečnatý, talek, arabská guma nebo analogy. Je možné dát tabletám povlak ze sacharózy, různých polymerů nebo jiných vhodných látek nebo je navíc upravit tak, aby vykazovaly prodloužený nebo zpožděný účinek a aby uvolňovaly kontinuálním způsobem předem zvolené množství účinné složky.

Želatinové tobolky se získají smícháním účinné složky s ředidlem jako je glykol nebo ester glycerolu a vpravením získané směsi do měkkých nebo tvrdých tobolek.

Přípravek ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat účinnou složku spolu se sladidlem, výhodně nekalorickým, methylparabenem a propylparabenem jako antiseptiky, stejně tak jako s činidlem, dávajícím vhodnou chuť a barvu.

Prášky nebo granule, rozpustné ve vodě, mohou obsahovat účinnou složku ve směsi s disperzními činidly, smáčecími činidly nebo s činidly, usnadňujícími vytváření suspenzí, jako polyvinylpyrrolidon a dále se sladidly nebo činidly upravujícími chuť přípravku.

Pro podávání rektální se použijí čípky, které jsou připravené spolu s pojivy, které tají při rektální teplotě, například kakaové máslo nebo polyethylenglykoly.

Pro podávání parenterální, intranasální nebo intraokulární se použije vodných suspenzí, slaných izotonických roztoků nebo sterilních a injektovatelných roztoků, které obsahují farmakologicky přijatelná disperzní činidla a/nebo farmakologicky přijatelná solubilizační činidla, například propylenglykol nebo polyethylenglykol.

Pro přípravu vodného injektovatelného roztoku pro podávání cestou intravenózní je možné použít korozpouštědlo: alkohol jako je ethanol, glykol jako je polyethylenglykol nebo propylenglykol a hydrofilní povrchově aktivní činidlo jako je Tveen® 80. Pro přípravu olejovitého roztoku injektovatelného cestou intramuskulární je možné solubilizovat účinnou složku triglyceridem nebo esterem glycerolu.

Pro podávání lokální je možné použít krémy, pomády a gely.

Pro podávání transdermální je možné použít multilaminované náplasti nebo náplasti se zásobníkem, ve kterých účinná složka může být v alkoholovém roztoku.

Pro podávání inhalací se použije aerosol obsahující například trioleát sorbitanu nebo kyselinu olejovou stejně jako trichlorfluormethan, dichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan nebo kterýkoli jiný hnací plyn, který je biologicky kompatibilní; je také možné použít systém obsahující účinnou složku samotnou nebo asociovanou s excipientem ve formě prášku.

Účinná složka může být také formulována ve formě mikrokapslí nebo mikrosfér, popřípadě s jedním nebo více nosiči nebo aditivy.

Účinná složka může být také prezentována ve formě komplexu s cyklodextrinem, například α -, β - nebo γ -cyklodextrinem, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrinem nebo methyl- β -cyklodextrinem.

Jako formy s prodlouženým uvolňováním účinné složky v případě léčení chronických onemocnění je možné použít implanátů. Ty mohou být připravené ve formě olejových suspenzí nebo ve formě suspenzí mikrosfér v isotonickém prostředí.

V každé jednotkové dávce je účinná látka obecného vzorce (I) přítomna v množství přizpůsobeném požadované denní dávce.

Obecně je každá jednotková dávka výhodně přizpůsobena podle dávkování a předpokládaného způsobu podávání, například v tabletách, želatinových tobolkách a podobně, sáčcích, ampulkách, sirupech a podobně, kapkách a to tak, aby každá jednotková dávka obsahovala od 0,5 do 1000 mg účinné složky, výhodně od 2,5 do 250 mg, která je podávána jednou až čtyřikrát za den.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují vynález aniž by jej jakkoli omezovaly.

Teploty tání nebo dekompozice produktů, F, jsou měřeny v kapilární trubici nebo Tottoliho přístrojem.

Protonová spektra NMR jsou zaznamenávána při 200 MHz v DMSO-d₆.

Zařízení použité pro preparativní HPLC je model Prochrom LC 50 s průměrem kolony 50 mm a maximální výšce lože v rozmezí od 35 do 40 cm.

Použité podmínky jsou:

* Stacionární fáze: Kromasil C 18-100 A 10 μ

* Mobilní fáze:

Vymývací rozpouštědlo A: H₂O

Vymývací rozpouštědlo B:

methanol/H₂O (90/10 objemově)

* Průtok: 114 ml/mn; Poloha pumpy 8 mm.

22.07.98

* Vymývací gradient:

Čas (mn)	% A	% B
0	10	90
5	10	90
5	10	90

* Detekce UV při $\lambda = 230$ nm

Délka buňky .. .0

Zředění = 0,5 AUFS

Zařízení použité pro analytické HPLC je přístroj HPLC Hewlett Packard. Použité podmínky jsou:

* Kolona: stacionární fáze: Kromasil (Waters)

C 18-100 A 10 μ m

* Mobilní fáze:

Vymývací rozpouštědlo A: H₂O

Vymývací rozpouštědlo: methanol

* Vymývací gradient:

Čas (mn)	% A	% B
0	20	80
5	20	80
20	7	93

* Průtok: 1 ml/mn

22.07.98

* Detekce: UV λ = 230 nm, zředění = 8

* Injektovaný objem: 30 μ l.

V Přípravách a v Příkladech, jsou použity následující zkratky:

Me, OMe: methyl, methoxy

Et, OEt: ethyl, ethoxy

EtOH: ethanol

MeOH: methanol

Ether: diethylether

Isoether: diisopropylether

DMF: dimethylformamid

DMSO: dimethylsulfoxyd

DCM: dichlormethan

CCl₄: tetrachlormethan

THF: tetrahydrofuran

AcOEt: ethylacetát

K₂CO₃: uhličitan draselný

Na₂CO₃: uhličitan sodný

KHCO₃: hydrogenuhličitan draselný

NaHCO₃: hydrogenuhličitan sodný

NaCl: chlorid sodný

Na₂SO₄: síran sodný

MgSO₄: síran hořečnatý

NaOH: hydroxid sodný

KOH: hydroxid draselný

AcOH: kyselina octová

H₂SO₄: kyselina sírová

HCl: kyselina chlorovodíková

HBr: kyselina bromovodíková

chlorovodíkový ether: nasycený roztok kyseliny chloro-

22.07.98

vodíkové v etheru

BOP: benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfonium
hexafluor-fosfát

DBU: 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

NH₄Cl: chlorid amonný

F: teplota tání

Eb: teplota varu

TA: teplota okolí

silice H: silikagel 60H prodáváný společností Merck
(Darmstadt)

HPLC: vysokovýkonná kapalinová chromatografie

TR: doba retence

NMR: nukleární magnetická rezonance

δ: chemické přemístění vyjádřené v částech na milion

s: singlet;

se: rozšířený singlet;

sd: zdvojený singlet;

d: dublet;

dd: zdvojený dublet;

t: triplet;

qd: kvadruplet;

sept: septuplet;

mt: multiplet;

m: masiv.

PŘÍPRAVY

Příprava 1.1

Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-
karboxylová.

22.07.99

A) Sodná sůl 4-(4-methylfenyl)-2-oxo-4-oxycyclobut-3-enátu methyly.

6,24 g sodíku se rozpustí v 150 ml methanolu. Po ochlazení na teplotu okolí, se přidá 36,4 ml 4'-methylacetofenonu a potom roztok 37 ml diethyloxalátu v 50 ml methanolu. Potom se přidá 100 ml methanolu pro fluidifikaci reakční směsi a ponechá se po dobu 2 hodin míchat za teploty okolí. Přidá se 500 ml etheru a ponechá se po dobu 30 minut míchat za teploty okolí. Vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v etheru a suší se. Tímto způsobem se získá 57,4 g očekávaného produktu.

B) Methylester kyseliny 5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

V ledové lázni se ochladí směs 30 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 100 ml AcOH a přidá se po kapkách 7,94 ml 55 % roztoku hydrazinu ve vodě. Potom se reakční směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 hodin a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a takto se získá první dávka. Filtrát se vleje do směsi voda/led, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou, suší se a získá se druhá dávka. První a druhá dávka se spojí, promývají se v AcOEt a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 21,44 g očekávaného produktu.

C) Methylester kyseliny 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, v 50 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po částech 2,03 g

hydridu sodného 60 % v oleji a potom se zahřívá reakční směs na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí, se přidá po kapkách 5,82 g bromidu 3,4-dichlorbenzylu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 20 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí a přidá se po kapkách 100 ml roztoku 50 % NH_4Cl ve vodě. Po dekantaci se organická fáze promývá nasyceným roztokem NaCl , suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymývající směsí cyklohexan/ AcOEt (75/25; objemově). Takto se získá 5,28 g očekávaného produktu, teplota tání = 98,6 °C.

D) Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 5,2 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 100 ml EtOH se přidá za teploty okolí roztok 1,16 g KOH v 20 ml vody a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 hodin. Reakční směs se ponechá jednu noc za míchání za teploty okolí se přidá 200 ml vodného roztoku HCl N, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 5,12 g očekávaného produktu, teplota tání = 171,5 °C.

NMR: δ (ppm): 2,4: s: 3H; 5,5: s: 2H; 6,9: s: 1H; 7,0: dd: 1H 7,3: d: 1H; 7,35: systém $\text{AA}'\text{-BB}'$: 4H; 7,65: d: 1H; 13,0: se: 1H

Je pozorován Overhauserův efekt (N. O. E) mezi benzylovými protony ($\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{H}$) a protony $\text{g}_2 = \text{g}_6 = \text{H}$.

Příprava 1.2

Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-

22.07.98

methyľfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-methyľfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C Přípravy 1.1, vycházejíce z 5 g sloučeniny získané v etapě B Přípravy 1.1, 2,03 g hydridu sodného 60 % v oleji, 100 ml toluenu a 4,22 g chloridu 3-chlor-4-methylbenzylu. Tímto způsobem se získá 1,52 g očekávaného produktu.

B) Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-methyľfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 1,52 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml EtOH, se přidá za teploty okolí roztok 0,36 g KOH v 10 ml vody a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu jedné noci. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme vodou, vodná fáze se promývá v etheru, vodná fáze se okyselí na pH = 2 přidáním roztoku HCl 6N, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1,42 g očekávaného produktu, teplota tání = 108,5 °C.

NMR: δ (ppm): 2,1 až 2,45: 2s: 6H; 5,4: s: 2H; 6,7 až 7,5: m: 8H; 12,85: se: 1H.

Příprava 1.3 Kyselina 1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-5-(4-methyľfenyl)pyrazol-3-karboxylová
a kyselina 1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-3-(4-methyľfenyl)pyrazol-5-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-5-(4-methyľfenyl)pyrazol-3-karboxylové a

methylester kyseliny 1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-3-(4-methylfenyl)pyrazol-5-karboxylové.

Do suspenze 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.1 v 100 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po částech 1,01 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se reakční směs zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá po kapkách 2,45 g bromid u 3-fluor-4-methylbenzylu (Příprava 3.1) a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 48 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá po kapkách 50 ml 50 % roztoku NH_4Cl ve vodě. Po dekantaci se organická fáze promývá nasyceným roztokem NaCl , suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí AcOEt /cyklohexan (50/50; objemově). Tímto způsobem se získá 1,29 g směsi očekávaných produktů.

B) Kyselina 1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová a kyselina 1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-3-(4-methylfenyl)pyrazol-5-karboxylová.

Do roztoku 1,2 g směsi sloučenin, získaných v předchozí etapě v 50 ml EtOH se přidá za teploty okolí roztok 0,3 g KOH v 10 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 hodin a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme vodou, vodná fáze se promývá AcOEt , pak se vodná fáze okyselí na $\text{pH} = 2$ přidáním roztoku HCl 6N, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,95 g směsi očekávaných produktů.

22.07.98

Příprava 1.4

A) Sodná sůl 4-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-4-oxycobut-3-enátu methyly.

Rozpustí se 3,9 g sodíku v 100 ml methanolu. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá 25,4 g 4'-methoxyacetofenonu a potom roztok 23 ml diethyloxalátu v 50 ml methanolu a ponechá se po dobu 2 hodin za míchání za teploty okolí. Přidá se 500 ml etheru a ponechá se po dobu 30 minut za míchání za teploty okolí. Vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v etheru a suší se. Tímto způsobem se získá 33,4 g očekávaného produktu.

B) Methylester kyseliny 5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Směs 9 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, v 100 ml AcOH se ochladí v ledové lázni a přidá se po kapkách 2,2 ml monohydrátu hydrazinu. Potom se reakční směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 hodin a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se vleje na směs voda/led, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a promývá se vodou. Precipitát se vyjme v dichlormethanu, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se suší nad $MgSO_4$ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Takto se získá 7,1 g očekávaného produktu.

C) Methylester kyseliny 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě C Přípravy 1.1, vycházejíce z 3,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 1,32 g hydridu sodného 60 % v oleji, 150 ml

22.07.99

toluenu a 3,77 g 3,4-dichlorbenzylbromidu. Produkt se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (60/40; objemově). Tímto způsobem se získá 2,4 g očekávaného produktu, teplota tání = 95,5 °C.

NMR: δ (ppm): 3,8: 2s: 6H; 5,45: s: 2H; 6,8 až 7,1: m: 4H; 7,25: d: 1H; 7,35: d: 2H; 7,55: d: 1H.

D) Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě B Přípravy 1.2, vycházejíce z 2,4 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 50 ml EtOH, 0,51 g KOH a 10 ml vody. Tímto způsobem se získá 2,23 g očekávaného produktu.

Příprava 1.5

Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylová a kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-3-(4-methoxyfenyl)pyrazol-5-karboxylová

A) Methylester kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylové a methylester kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-3-(4-methoxyfenyl)pyrazol-5-karboxylové

Směs těchto dvou sloučenin se připraví způsobem, popsáním v etapě A Přípravy 1.3, vycházejíce z 3,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.4, 1,32 g hydridu sodného 60 % v oleji, 100 ml toluenu a 2,75 g 3-chlor-4-methylbenzylchloridu. Tímto způsobem se získá 1,93 g směsi očekávaných produktů.

22.07.98

B) Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylová a kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-3-(4-methoxyfenyl)pyrazol-5-karboxylová

Směs těchto dvou sloučenin se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.3, vycházejíce z 1,9 g směsi sloučenin, získaných v předchozí etapě, 50 ml EtOH, 0,43 g KOH a 10 ml vody. Tímto způsobem se získá 1,73 g směsi očekávaných produktů.

Příprava 1.6

Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-fluorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Sodná sůl 4-(4-fluorfenyl)-2-oxo-4-oxdobut-3-enátu methyly.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.1, vycházejíce z 4,16 g sodíku v 100 ml methanolu, 21,87 ml 4'-fluoracetofenonu a 24,72 ml diethyloxalátu v 50 ml methanolu. Tímto způsobem se získá 42,68 g očekávaného produktu.

B) Methylester kyseliny 5-(4-fluorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.1, vycházejíce z 15 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 100 ml AcOH a 3,73 ml 55 % roztoku hydrazinu ve vodě. Po jedné noci za míchání za teploty okolí, se reakční směs vleje do směsi voda/led, vzniklý precipitát se

22.07.98

zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se. Tímto způsobem se získá 10,74 g očekávaného produktu.

C) Methylester kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-fluorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě C Přípravy 1.1, vycházejíce z 3,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 1,4 g hydridu sodného 60 % v oleji, 100 ml toluenu a 4,45 g jodidu 3-chlor-4-methylhenzylu (Příprava 3.2) v 50 ml toluenu. Látka se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (70/30; objemově). Tímto způsobem se získá 1,57 g očekávaného produktu, teplota tání = 110 °C.

D) Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-fluorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě B přípravy 1.2, vycházejíce z 1,55 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 50 ml EtOH, 0,36 g KOH a 10 ml vody. Tímto způsobem se získá 1,46 g očekávaného produktu, teplota tání = 120 °C.

Příprava 1.7

Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Sodná sůl 4-(4-chlorfenyl)-2-oxo-4-oxydobut-3-enátu methyly.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě A Přípravy 1.1, vycházejíce z 12,66 g sodíku v 270 ml

22.07.98

methanolu, 68,4 ml 4'-chloracetofenonu a 71,8 ml diethyloxalátu v 110 ml methanolu. Tímto způsobem se získá 97 g očekávaného produktu.

B) Methylester kyseliny 5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.4, vycházejíce z 15 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 65 ml AcOH, 3,05 ml monohydrátu hydrazinu. Získaný precipitát se rozetře ve směsi 100 ml dichlormethanu a 50 ml AcOEt, látka se zbaví tekutiny a suší se. Tímto způsobem se získá 8,13 g očekávaného produktu, teplota tání = 215 °C.

C) Methylester kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 1,02 g hydridu sodného 60 % v oleji, v 100 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po kapkách roztok 5,07 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 100 ml toluenu a potom se směs zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Potom se přidá se 3,12 ml 2,4-dichlorbenzylchloridu a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 20 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí a přidá se 100 ml roztoku 50 % NH₄Cl ve vodě. Po dekantaci se organická fáze promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí toluen/dichlormethan/AcOEt (80/10/10; objemově). Tímto způsobem se získá 3,68 g očekávaného produktu, teplota tání = 105 °C.

D) Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-

22.07.98

karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě D Přípravy 1.1, vycházejíce z 3,6 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 60 ml methanolu, 1,27 g KOH a 6 ml vody. Tímto způsobem se získá 3,52 g očekávaného produktu, teplota tání = 185 °C.

Příprava 1.8

Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Sodná sůl 4-(3,4-dimethylfenyl)-2-oxo-4-oxydobut-3-enátu methyly.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.1, vycházejíce z 3,9 g sodíku v 100 ml methanolu, 25 g 3',4'-dimethylacetofenonu a 23 ml diethyloxalátu v 50 ml methanolu. Tímto způsobem se získá 39,42 g očekávaného produktu.

B) Methylester kyseliny 5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.6, vycházejíce z 10 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 150 ml AcOH a 2,2 ml 55 % roztoku hydrazinu ve vodě. Tímto způsobem se získá 9 g očekávaného produktu.

C) Methylester kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C

22.07.98

Přípravy 1.1, vycházejíce z 1,52 g hydridu sodného 60 % v oleji, 4 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 70 ml toluenu a 5,8 g jodidu 3-chlor-4-methylbenzylu (Příprava 3.2). Získaný produkt se čistí rozetřením v hexanu a potom suší a promývá v hexanu. Tímto způsobem se získá 2,84 g očekávaného produktu, teplota tání = 88 °C.

NMR: δ (ppm): 2,0 až 2,35: m: 9H; 3,95: s: 3H; 5,3: s: 2H; 6,6 až 7,4: m: 7H.

D) Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.2, vycházejíce z 1,8 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 30 ml EtOH a 0,392 g KOH v 30 ml vody. Tímto způsobem se získá 1,6 g očekávaného produktu, teplota tání = 163 °C.

Příprava 1.9

Kyselina 1-(3-chlor-4-fluorbenzyl)-5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(3-chlor-4-fluorbenzyl)-5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-3-karboxylové

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C Přípravy 1.1, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.8, 50 ml toluenu, 0,88 g hydridu sodného 60 % v oleji a 2,5 g 3-chlor-4-fluorbenzylbromidu (Příprava 3.3). Produkt se čistí rozetřením v AcOEt a potom zbavením tekutin a sušením. Tímto způsobem se získá 3,6 g očekávaného produktu.

22.07.98

B) Kyselina 1-(3-chlor-4-fluorbenzyl)-5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.2, vycházejíce z 1,6 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 25 ml EtOH a 0,481 g KOH v 10 ml vody. Tímto způsobem se získá 1,22 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 2,2: 2s: 6H; 5,35: s: 2H; 6,6 až 7,4: m: 7H.

Příprava 1.10

Kyselina 1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Sodná sůl 4-(4-chlor-3-methylfenyl)-2-oxo-4-oxydo-but-3-enátu methylu.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.1, vycházejíce z 7,6 g sodíku v 100 ml methanolu, 55,6 g 4'-chlor-3'-methylacetofenonu a 45 ml diethyloxalátu v 100 ml methanolu. Tímto způsobem se získá 85,8 g očekávaného produktu.

B) Methylester kyseliny 5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.4, vycházejíce z 15 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 150 ml AcOH a 2,9 ml monohydrátu hydrazinu. Po jedné noci za míchání za teploty okolí, se reakční směs vleje do ledové vody, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a promývá se vodou. Tímto způsobem se po sušení získá 13 g očekávaného produktu.

22.07.98

C) Methylester kyseliny 1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C Přípravy 1.1, vycházejíce z 5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml toluenu, 1,8 g hydridu sodného 60 % v oleji a 4,07 g 4-methylbenzylbromidu. Tímto způsobem se získá 4,6 g očekávaného produktu, teplota tání = 98 °C.

NMR: δ (ppm): 2,0 až 2,4: 2s: 6H; 3,8: s: 3H; 5,4: s: 2H; 6,7 až 7,6: m: 8H

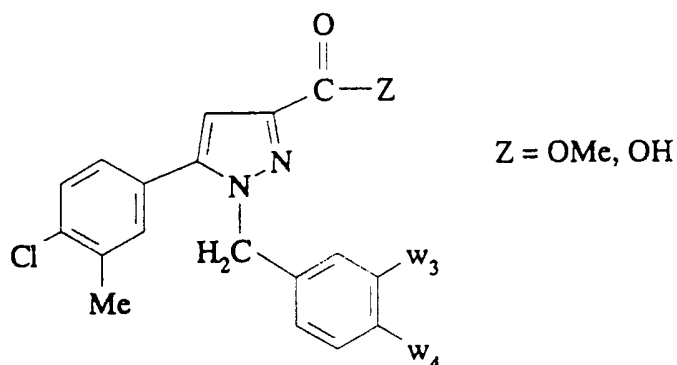
D) Kyselina 1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.2, vycházejíce z 4 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 100 ml EtOH a 0,95 g KOH v 20 ml vody. Tímto způsobem se získá 3,4 g očekávaného produktu, teplota tání = 180 °C.

NMR: δ (ppm): 2,25: s: 3H; 2,35: s: 3H; 5,4: s: 2H; 6,7 až 7,15: m: 5H; 7,25: dd: 1H; 7,4 až 7,6: m: 2H.

Postupující způsoby, popsány v etapě C (vycházejíce ze sloučeniny 10, získané v etapě B Přípravy 1.10 a halogenidů vhodných benzylů) a potom v etapě D Přípravy 1.10 se připraví estery a potom kyseliny popsané v následující Tabulce 1.

22.07.98



Příprava	w ₃	w ₄
1.11	H	F
1.12	Cl	Me
1.13	Cl	F

Příprava 1.11: Z = OMe:

NMR: δ (ppm): 2,35: s: 3H; 3,85: s: 3H; 5,5: s: 2H; 6,8 až 7,6: m: 8H

Příprava 1.14

Kyselina 1-[1-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-[1-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 1,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.7 v 50 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po částech 0,3 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se směs zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 30 minut. Po ochlazení na teplotu

22.07.98

okolí se přidá po kapkách 1,77 g 1-(1-bromethyl)-2,4-dichlorbenzenu (Příprava 3.4) a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 dní. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs vleje na 100 ml 50 % roztoku NH_4Cl ve vodě ochlazeného na teplotu 0 °C. Extrahuje se v AcOEt, organická fáze se promývá vodou, nasyceným roztokem NaCl, suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí toluen/AcOEt (95/5; objemově). Tímto způsobem se získá 1,02 g očekávaného produktu.

B) Kyselina 1-[1-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-chlorfenyl)-pyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 1,02 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 20 ml methanolu se přidá za teploty okolí roztok 0,35 g KOH v 5 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Reakční směs se vleje v 100 ml 5 % roztoku HCl ochlazené na teplotu 0 °C, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,74 g očekávaného produktu, teplota tání = 80 °C.

Příprava 1.15

Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(2,6-dimethoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Draselná sůl 4-(2,6-dimethoxyfenyl)-2-oxo-4-oxydobut-3-enátu ethylu.

Na teplotu 50 °C se zahřívá směs 18 g 2',6'-dimethoxyacetofenonu v 54 ml EtOH a přidá se v průběhu 5

minut roztok 13,4 g *terc.*-butylátu draselného v 72 ml EtOH. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku a přidá se v průběhu 10 minut 16,3 ml diethyloxalátu a pokračuje zahřívání na teplotu zpětného toku po dobu 1 hodiny. Destiluje se 40 ml EtOH a potom se směs ponechá po dobu 2 hodin a 30 minut za míchání, přičemž se teplota nechá poklesnout na teplotu okolí, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se EtOH a suší se ve vakuu při teplotě 6 °C. Tímto způsobem se získá 31 g očekávaného produktu.

B) Methylester kyseliny 5-(2,6-dimethoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě B Přípravy 1.4, vycházejíce z 4 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 50 ml AcOH a 0,7 ml monohydrátu hydrazinu. Po jedné noci za míchání za teploty okolí se reakční směs vleje na směs voda/led, extrahuje se v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se částečně koncentruje ve vakuu. Vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a suší se. Tímto způsobem se získá 2,53 g očekávaného produktu.

C) Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(2,6-dimethoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě C Přípravy 1.1, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, 50 ml toluenu, 0,88 g hydridu sodného 60 % v oleji a 2,16 g 3,4-dichlorbenzylbromidu. Po jedné noci při teplotě zpětného toku, se reakční směs ochladí na teplotu okolí, přidá se po kapkách 50 ml 50 % roztoku NH₄Cl ve vodě, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a suší se. Tímto

22.07.99

způsobem se získá 1,1 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 3,5: s: 6H; 4,8: velmi široký signál: 1H;
4,95: s: 2H; 6,25: s: 1H; 6,6: d: 2H; 6,85: dd: 1H; 6,95: d:
1H; 7,3: t: 1H; 7,4: d: 1H.

Příprava 1.16

Kyselina 1-(4-fluorbenzyl)-5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-3-
karboxylová

A) Methylester kyseliny 1-(4-fluorbenzyl)-5-(3,4-
dimethylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C
Přípravy 1.1, vycházejíce z 2,3 g sloučeniny, získané v
etapě B Přípravy 1.8, 50 ml toluenu, 0,88 g hydridu sodného 60
% v oleji a 2,08 g 4-fluorbenzylbromidu. Tímto způsobem se
získá 1 g očekávaného produktu, teplota tání = 93 °C.

NMR: δ (ppm): 2,25: 2s: 6H; 3,8: s: 3H; 5,4: s: 2H; 6,85: s:
1H; 6,9 až 7,3: m: 7H

B) Kyselina 1-(4-fluorbenzyl)-5-(3,4-dimethylfenyl)pyrazol-
3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B
Přípravy 1.14, vycházejíce z 1 g sloučeniny, získané v
předchozí etapě, 15 ml methanolu, 0,406 g KOH a 15 ml vody.
Tímto způsobem se získá 0,94 g očekávaného produktu, teplota
tání = 141 °C.

NMR: δ (ppm): 2: 2s: 6H; 3,4: se: 1H; 5,35: s: 2H; 6,75: s:
1H; 6,8 až 7,3: m: 7H

Příprava 1.17

22.07.98

Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C Přípravy 1.1, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.1, 1 g hydridu sodného 60 % v oleji, 50 ml toluenu a 2,3 g chloridu 2,4-dichlorbenzylu. Tímto způsobem se získá 2,53 g očekávaného produktu, teplota tání = 105 °C.

B) Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do suspenze 1,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, v 15 ml methanolu se přidá za teploty okolí roztok 0,5 g KOH v 15 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se vleje na směs HCl 1N/led, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1,4 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 2,3: s: 3H; 5,45: s: 2H; 6,6 až 7,7: m: 8H; 12,85: se: 1H.

Příprava 1.18

Kyselina 1-(4-ethylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(4-ethylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C Přípravy 1.1, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.10 v 50 ml toluenu, 0,88 g hydridu sodného 60 % v oleji a 2 g 4-ethylbenzylbromidu (Příprava 3.5). Po hydrolýze 50 % roztokem NH_4Cl ve vodě a potom dekantací se organická fáze koncentruje ve vakuu. Reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 2,63 g očekávaného produktu.

B) Kyselina 1-(4-ethylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.17, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 20 ml methanolu a 0,57 g KOH v 20 ml vody. Tímto způsobem se získá 2,2 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 1,1: t: 3H; 2,3: s: 3H; 2,5: mt: 2H; 5,4: s: 2H; 6,7 až 7,7: m: 8H; 12,9: se: 1H.

Příprava 1.19

Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do suspenze 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.10 v 25 ml toluenu, se přidá za teploty okolí a po částech 0,88 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se reakční směs zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá po kapkách roztok 2,4 g bromid u 3,4-

22.07.99

dichlorbenzylu v 25 ml toluenu a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu jedné noci. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí, vzniklý precipitát se zbaví tekutin a suší se. Tímto způsobem se získá 2 g očekávaného produktu, který je použit tak, jak byl získán.

Příprava 1.20

Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.18, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.10 v 25 ml toluenu, 0,88 g hydridu sodného 60 % v oleji a 1,6 ml 2,4-dichlorbenzylchloridu v 25 ml toluenu. Tímto způsobem se získá 0,86 g produktu.

B) Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.17, vycházejíce z 0,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml methanolu a 0,205 g KOH v 15 ml vody. Tímto způsobem se získá 0,31 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 2,25: s: 3H; 5,4: s: 2H; 6,6 až 7,6: m: 7H; 3,33: s DOH: 1H.

Je pozorován Overhauserův efekt (N. O. E.) mezi benzylovými protony ($R_4 = R_5 = H$) a protony $g_2 = g_6 = H$.

Příprava 1.21

22.07.98

Kyselina 1-(4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Sodná sůl 4-(3,4-dichlorfenyl)-2-oxo-4-oxdobut-3-enátu methyly.

Rozpustí se 15,17 g sodíku v 500 ml methanolu. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá 124,97 g 3',4'-dichloracetofenonu a potom roztok 91 ml diethyloxalátu v 400 ml methanolu a ponechá se po dobu 2 hodin za míchání za teploty okolí. Přidá se 1 litr etheru a ponechá se dobu 30 minut za míchání za teploty okolí. Vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v etheru a suší se. Tímto způsobem se získá 140,77 g očekávaného produktu.

B) Methylester kyseliny 5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě B Přípravy 1.1, vycházejíce z 15 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 150 ml AcOH a 6 ml 55 % roztoku hydrazinu ve vodě. Po jedné noci za míchání za teploty okolí se reakční směs vleje do ledové vody, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a promývá se vodou. Tímto způsobem se po sušení získá 12,9 g očekávaného produktu.

C) Methylester kyseliny 1-(4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě A Přípravy 1.18, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 25 ml toluenu, 0,88 g hydridu sodného 60 % v oleji a 1,9 g 4-methylbenzylbromidu v 25 ml toluenu. Tímto

22.07.99

způsobem se získá 0,82 g očekávaného produktu.

D) Kyselina 1-(4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.17, vycházejíce z 0,7 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml methanolu a 0,252 g KOH v 15 ml vody. Tímto způsobem se získá 0,65 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 2,2: s: 3H; 5,35: s: 2H; 6,7 až 7,2: m: 5H; 7,4: dd: 1H; 7,6 až 7,8: m: 2H; 12,85: se: 1H.

Příprava 1.22

Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.18, vycházejíce z 20,51 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.21 v 350 ml toluenu, 2,18 g hydridu sodného 60 % v oleji a 21,96 g.

B) Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.17, vycházejíce z 21,79 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml methanolu a 8,93 g KOH v 50 ml vody. Tímto způsobem se získá 17,43 g očekávaného produktu, který se použije tak, jak byl připraven.

22.07.98

Příprava 1.23

Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylthiofenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) 4'-methylthioacetofenon.

Po kapkách a při teplotě v rozmezí mezi 0 °C a 10 °C se přidá 11,8 ml acetylchloridu do suspenze 20,4 g chloridu hlinitého v 85 ml chloroformu. Potom se přidá po kapkách a při teplotě 0-5 °C 15 ml thioanisolu a ponechá se dobu 1 hodiny a 30 minut za míchání za teploty okolí. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a hydrolyzuje se přidáním 100 ml vody. Extrahuje se v chloroforme, organická fáze se promývá vodou, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se po krystalizaci v EtOH a rekrystalizaci v heptanu získá 10,7 g očekávaného produktu.

B) Sodná sůl 4-(4-methylthiofenyl)-2-oxo-4-oxydobut-3-enátu methylu.

Rozpustí se 1,48 g sodíku v 35 ml methanolu a tento roztok se rychle přidá do suspenze 10,7 g sloučeniny, získané v předchozí etapě a 9,8 ml diethyloxalátu v 80 ml MeOH, ochlazené na teplotu 0 °C. Směs se ponechá po dobu 30 minut za míchání za teploty okolí, zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 1 hodiny a potom se ponechá po dobu 2 hodin za míchání za teploty okolí. Reakční směs se vleje v 400 ml etheru, ponechá se po dobu 15 minut za míchání, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v etheru a suší se. Takto se získá 12,8 g očekávaného produktu.

C) Methylester kyseliny 5-(4-methylthiofenyl)pyrazol-3-

22.07.99

karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě B Přípravy 1.1, vycházejíce z 15 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 140 ml AcOH a 7 ml 55 % roztoku hydrazinu ve vodě. Po jedné noci za míchání za teploty okolí se reakční směs vleje do směsi voda/led, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a promývá se vodou. Tímto způsobem se po sušení ve vakuu a nad KOH získá 12,96 g očekávaného produktu.

D) Methylester kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylthiofenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě A přípravy 1.18, vycházejíce z 5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 100 ml toluenu, 1,063 g hydridu sodného 60 % v oleji a 3,4 ml 2,4-dichlorbenzylchloridu. Tímto způsobem se získá 3,2 g očekávaného produktu.

E) Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylthiofenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě B Přípravy 1.14, vycházejíce z 1,52 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 30 ml methanolu a 0,7 g KOH v 25 ml vody. Tímto způsobem se po sušení ve vakuu získá 1,4 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 2,5: s: 3H; 5,4: s: 2H; 6,6 až 7,6: m: 8H; 12,8: se: 1H.

Příprava 1.24

Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-

22.07.98

trifluormethylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Sodná sůl 4-(4-trifluormethylfenyl)-2-oxo-4-oxycobut-3-enátu methyly.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.4, vycházejíce z 4'-trifluormethylacetofenonu.

B) Methylester kyseliny 5-(4-trifluormethylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C Přípravy 1.23, vycházejíce z 6,37 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml AcOH a 3 ml 55 % roztoku hydrazinu ve vodě. Tímto způsobem se získá 5,43 g očekávaného produktu.

C) Methylester kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-trifluormethylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.18, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 150 ml toluenu, 0,44 g hydridu sodného 60 % v oleji a 2 ml 2,4-dichlorbenzylchloridu. Tímto způsobem se získá 1,82 g očekávaného produktu.

D) Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-trifluormethylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.14, vycházejíce z 1,6 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 30 ml methanolu a 0,63 g KOH v 30 ml vody. Tímto způsobem se získá 1,5 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 5,45: s: 2H; 6,85: d: 1H; 6,95: s: 1H; 7,3: dd: 1H; 7,5: d: 1H; 7,55 až 7,8: systém AA'-BB': 4H; 12,9:

22.07.98

se: 1H.

Příprava 1.25

Kyselina 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-[1-(3,4-dichlorfenylethyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.1 v 25 ml toluenu přidá se za teploty okolí a po částech 1 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Potom se přidá po kapkách roztok 3 g 1-(1-bromethyl)-3,4-dichlorbenzenu (Příprava 3.6) v 25 ml toluenu a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu jedné noci. Ochladí se na teplotu 0 °C a přidá se po kapkách 100 ml 50 % roztoku NH₄Cl ve vodě. Po dekantaci se organická fáze promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově). Tímto způsobem se získá 1,6 g očekávaného produktu.

B) Kyselina 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do suspenze 1,4 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml methanolu se přidá za teploty okolí roztok 0,5 g KOH v 15 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Po koncentraci methanolu ve vakuu, se reakční směs vleje na směs HCl 1N/led, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu nad KOH. Takto

22.07.98

se získá 1,25 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 1,85: d: 3H; 2,4: s: 3H; 5,7: qd: 1H; 6,85: s: 1H 7,05: dd: 1H; 7,2 až 7,45: m: 5H; 7,65: d: 1H; 12,95: se: 1H.

Příprava 1.26

Kyselina 1-[1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-[1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.25, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.10 v 25 ml toluenu, 0,88 g hydridu sodného 60 % v oleji a 2,3 g 1-(1-bromethyl)-4-methylbenzenu (Příprava 3.7) v 25 ml toluenu. Po přidání vodného roztoku NH_4Cl a dekantaci se organická fáze koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v AcOEt , promývá se nasyceným roztokem NaCl , suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/ AcOEt (75/25; objemově). Tímto způsobem se získá 0,7 g očekávaného produktu.

B) Kyselina 1-[1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.25, vycházejíce z 0,7 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml methanolu a roztoku 0,28 g KOH v 15 ml vody. Tímto způsobem se získá 0,63 g očekávaného produktu, který se použije tak, jak byl připraven.

Příprava 1.27

Kyselina 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methyl fenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.25, vycházejíce z 3,0 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.10 v 25 ml toluenu, 1 g hydridu sodného 60 % v oleji a 3 g 1-(1-bromethyl)-3,4-dichlorbenzenu (Příprava 3.6) v 25 ml toluenu. Po přidání vodného roztoku NH_4Cl a dekantaci se organická fáze koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v AcOEt , promývá se nasyceným roztokem NaCl , suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/ AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 1,4 g očekávaného produktu.

B) Kyselina 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Přípravy 1.25, vycházejíce z 1 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 20 ml methanolu a roztoku 0,40 g KOH v 20 ml vody. Tímto způsobem se získá 0,96 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 1,8: d: 3H; 2,35: s: 3H; 5,7: qd: 1H; 6,7 až 7,7: m: 7H; 12,9: se: 1H.

Je pozorován Overhauserův efektu (N. O. E.) mezi benzylovým protonem $R_4 = \text{H}$ a protony $g_2 = g_6 = \text{H}$.

Příprava 1.28

Kyselina 1-[1-(4-methylfenyl)propyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) N, N'-dipropylidenhydrazin.

58 g propionaldehydu se ochladí na teplotu 0 °C, přidá se 10 ml vody a potom po kapkách 19,9 ml monohydrátu hydrazinu udržující teplotu nad 10 °C. Potom se přidá po částech 67,5 g KOH v tabletkách a reakční směs se ponechá odpočívat jednu noc za teploty okolí. Po dekantaci se organická fáze destiluje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 24,37 g očekávaného produktu, teplota varu = 48 °C za tlaku 2400 Pa.

B) N-propyliden-N'-[1-(4-methylfenyl)propyl]hydrazin.

Na teplotu zpětného toku se zahřívá pod atmosférou dusíku 100 ml roztoku 1M p-tolylmagnésiumbromidu v etheru a potom se přidá po kapkách roztok 10 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 40 ml bezvodého etheru a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Po ochlazení reakční směsi na teplotu 5 °C se přidá nasycený vodný roztok NH₄Cl, dekantuje se, extrahuje se v etheru, spojené organické fáze se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 6 g očekávaného produktu, Teplota varu = 102-103 °C za tlaku 20 Pa;

$\alpha_D^{20} = 1,5180$.

C) Šťavelan [1-(4-methylfenyl)propyl]hydrazinu.

Do roztoku 4,78 g kyseliny šťavelové v 20 ml EtOH a 20 ml

etheru se přidá roztok 6 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 5 ml etheru a ponechá se jednu noc při teplotě 0-5 °C. Vzniklý krystalizovaný produkt se zbaví tekutiny a promývá se v etheru. Tímto způsobem se získá 1,84 g očekávaného produktu.

D) Methylester kyseliny 1-[1-(4-methylfenyl)propyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 2 g sloučeniny, získané v etapě A Přípravy 1.10 v 100 ml vody a 100 ml EtOH se přidá za teploty okolí roztok 1,84 g sloučeniny získané v předchozí etapě v 20 ml vody a 30 ml EtOH a ponechá se po dobu 3 hodin za míchání za teploty okolí. Reakční směs se extrahuje v etheru, organická fáze se suší nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se vyjme v hexanu, nerozpustná látka se filtruje a filtrát se koncentruje ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 1,12 g očekávaného produktu.

E) Kyselina 1-[1-(4-methylfenyl)propyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 1,1 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 40 ml EtOH přidá se za teploty okolí roztok 0,47 g KOH v 10 ml vody a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se vyjme v 50 ml vody, okyselí se na pH = 2 přidáním roztoku HCl 6N, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se. Tímto způsobem se získá 0,89 g očekávaného produktu.

Příprava 1.29

22.07.99

Kyselina 1-[1-methyl-1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) N, N'-diisopropylidenhydrazin.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Přípravy 1.28, vycházejíce z 92 g acetonu, 20 ml vody, 39,7 ml monohydrátu hydrazinu a 135 g KOH. Tímto způsobem se získá 66 g očekávaného produktu, teplota varu = 55 °C za tlaku 2100 Pa.

B) N-isopropyliden-N'-[1-methyl-1-(4-methylfenyl)ethyl]hydrazin.

100 ml roztoku 1M p-tolylmagnésiumbromidu v etheru se zahřívá na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou a potom se přidá po kapkách roztok 8,46 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 200 ml bezvodého etheru a pokračuje zahřívání na teplotu zpětného toku po dobu 5 dní. Po ochlazení na teplotu 5 °C se přidá nasycený vodný roztok NH₄Cl, dekantuje se, extrahuje se v etheru, spojené organické fáze se suší nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se destiluje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 6,45 g očekávaného produktu, teplota varu = 95 °C za tlaku 266,6 Pa.

C) Šťavelan [1-methyl-1-(4-methylfenyl)ethyl]hydrazinu.

Do roztoku 5,12 g kyseliny šťavelové v 24 ml EtOH a 24 ml etheru se přidá roztok 6,45 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 5 ml etheru a ponechá se jednu noc za teploty okolí. Vzniklý krystalizovaný produkt se zbaví tekutiny a promývá se v hexanem. Tímto způsobem se získá

22.07.99

2,57 g očekávaného produktu.

D) Methylester kyseliny 1-[1-methyl-1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazole-3-karboxylové.

Do roztoku 2,66 g sloučeniny, získané v etapě A Přípravy 1.10 v 600 ml vody a 1 litru EtOH se přidá za teploty okolí roztok 2,54 g sloučeniny získané v předchozí etapě v 200 ml vody a 300 ml EtOH a ponechá se po dobu 3 hodin za míchání za teploty okolí a potom 24 hodin v klidu. Vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v hexanu a suší se. Tímto způsobem se získá 3,46 g očekávaného produktu.

E) Kyselina 1-[1-methyl-1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 3,3 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 80 ml EtOH přidá se za teploty okolí roztok 1,44 g KOH v 20 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Nerozpustná složka se filtruje a filtrát se koncentruje ve vakuu až na 20 ml. Přidá se 30 ml ledové vody a potom 50 ml dichlormethanu, okyselí se na pH = 3,5 přidáním HCl 1N, dekantuje se, organická fáze se suší nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 3,15 g očekávaného produktu.

Příprava 1.30

Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylová.

A) Lithná sůl du 4-(4-chlorfenyl)-3-methyl-4-oxydo-2-oxobut-3-enátu ethylu.

22.07.99

Pod dusíkovou atmosférou se přidá 154 ml roztoku 1M lithné soli hexamethyldisilazanu v tetrahydrofuranu do 120 ml cyklohexanu ochlazeného na teplotu 0 °C. Potom se přidá za teploty 0 °C, v průběhu 30 minut a po kapkách, roztok 21,6 g 4'-chlorpropiofenonu v 60 ml cyklohexanu a ponechá se po dobu 3 hodin za míchání za teploty okolí. Potom se rychle přidá 21,4 g diethyloxalátu, udržující teplotu pod 25 °C a ponechá se po dobu 48 hodin za míchání za teploty okolí. Vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v cyklohexanu a suší se. Tímto způsobem se získá 31,3 g očekávaného produktu.

B) Ethylester kyseliny 5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 15 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 100 ml AcOH se přidá za teploty okolí a po kapkách, 2,04 ml monohydrátu hydrazinu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 hodin a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se vleje na směs voda/led, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a potom hexanem a suší se. Tímto způsobem se získá 11,47 g očekávaného produktu.

C) Ethylester kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 2,17 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 25 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po částech, 0,72 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá po kapkách roztok 2,28 g 2,4-dichlorbenzylchloridu v 25 ml toluenu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po

dobu 20 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá nasycený vodný roztok NH_4Cl , dekantuje se, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl , suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se extrahuje v AcOEt , organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaHCO_3 , roztokem pufru $\text{pH} = 2$, vodou, suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/ AcOEt (75/25; objemově). Tímto způsobem se získá 1,10 g očekávaného produktu, teplota tání = 82°C .

NMR: δ (ppm): 1,2: t: 3H; 2,0: s: 3H; 4,2: qd: 2H; 5,3: s: 2H; 6,7: d: 1H; 7,15 až 7,6: m: 6H.

Je pozorován Overhauserův efekt (N. O. E.) mezi benzylovými protony ($R_4 = R_5 = \text{H}$) a protony $g_2 = g_6 = \text{H}$.

D) Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 0,8 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml EtOH se přidá za teploty okolí roztok 0,166 g KOH v 10 ml vody, směs se potom zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se vyjme vodou, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se okyselí na $\text{pH} = 2$ přidáním HCl 6N, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se. Tímto způsobem se získá 0,73 g očekávaného produktu.

Příprava 1.31

Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylová.

22.07.98

A) Ethylester kyseliny 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methyl pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě C Přípravy 1.30, vycházejíce z 2,17 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.30 v 25 ml toluenu, 0,72 g hydridu sodného 60 % v oleji a 2,99 g 3,4-dichlorbenzylbromidu. v 25 ml toluenu. Tímto způsobem se získá 1,87 g očekávaného produktu, teplota tání = 117,5 °C.

NMR: δ (ppm): 1,25: t: 3H; 2,05: s: 3H; 4,25: qd: 2H; 5,3: s: 2H; 6,8: dd: 1H; 7,15: s: 1H; 7,3: d: 2H; 7,4 až 7,6: m: 3H.

Je pozorován Overhauserův efekt (N. O. E.) mezi benzylovými protony ($R_4 = R_5 = H$) a protony $g_2 = g_6 = H$.

B) Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě D Přípravy 1.30, vycházejíce z 1,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml EtOH a 0,3 g KOH v 10 ml vody. Tímto způsobem se získá 1,31 g očekávaného produktu.

Příprava 1.32

Kyselina 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 2,17 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.30 v 100 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po částech 0,72 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá po kapkách 2,2 g 3-chlor-4-methylbenzyljodidu

a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 20 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá nasycený vodný roztok NH_4Cl , dekantuje se, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl , suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se extrahuje v AcOEt , organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaHCO_3 , roztokem pufru $\text{pH} = 2$, vodou, suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se vyjme směsí cyklohexan/ AcOEt (75/25; objemově), precipitát se zbaví tekutiny a získá se 1,38 g surového produktu. 0,35 g tohoto produktu se rozpustí v AcOEt , přidá se cyklohexan až do precipitace a látka se zbaví tekutiny. Tímto způsobem se získá 0,17 g očekávaného purifikovaného produktu, teplota tání = 162°C .

NMR: δ (ppm): 1,95 až 2,6: m: 6H; 5,2: s: 2H; 6,6 až 7,7: m: 7H; 12,85: se: 1H.

Je pozorován Overhauserův efekt (N. O. E.) mezi benzylovými protony ($R_4 = R_5 = \text{H}$) a protony $g_2 = g_6 = \text{H}$.

Příprava 1.33

Kyselina 1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylová.

A) 4'-chlor-3'-methylpropiofenon.

Do směsi 18 ml o-chlortoluenu a 22,7 g chloridu hlinitého se přidá po kapkách 16 g propionylchloridu a potom se směs zahřívá na teplotu 130°C po dobu 3 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs vleje do směsi 100 ml koncentrované HCl a ledu, extrahuje se v etheru, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaHCO_3 , suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se destiluje za

22.07.98

sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 20,7 g očekávaného produktu, který krystalizuje, teplota varu = 95 °C za tlaku 5 Pa.

B) Lithná sůl du 4-(4-chlor-3-methylfenyl)-3-methyl-4-oxydo-2-oxobut 3-enátu ethylu.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě A Přípravy 1.30, vycházejíce z 50 ml roztoku 1M lithné soli hexamethyldisilazanu v tetrahydrofuranu, 40 ml cyklohexanu, 10 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 70 ml cyklohexanu a 9,8 g diethyloxalátu. Po jedné noci za míchání za teploty okolí se reakční směs koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v etheru a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se vyjme v heptanu a vzniklý precipitát se zbaví tekutiny. Tímto způsobem se získá 15 g očekávaného produktu.

C) Ethylester kyseliny 5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Roztok 15 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, v 150 ml AcOH se ochladí na teplotu 5 °C, po kapkách se přidá 2,5 ml monohydrátu hydrazinu a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 hodin a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se vleje na směs voda/led, extrahuje se v AcOEt, organická fáze se třikrát promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se vyjme v isoetheru, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v isoetheru a suší se. Tímto způsobem se získá 7,88 g očekávaného produktu.

D) Ethylester kyseliny 1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-

22.07.98

methylylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 70 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po částech 0,98 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá po kapkách 3,7 g 4-methylbenzylbromidu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu jedné noci. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá vodný 50 % roztok NH_4Cl , dekantuje se a organická fáze se koncentruje ve vakuu. Reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se dvakrát promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 2,1 g očekávaného produktu.

E) Kyselina 1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 2 g sloučeniny získané v předchozí etapě v 20 ml EtOH se přidá za teploty okolí roztok 0,439 g KOH v 20 ml vody a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs vleje na směs HCl 1N a ledu, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1,8 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 2 až 2,4: m: 9H; 5,2: s: 2H; 6,7 až 7,6: m: 7H; 12,65: se: 1H.

Příprava 1.34

Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylylfenyl)-4-

22.07.98

methylypyrazol-3-karboxylová.

A) Ethylester kyseliny 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylypyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě D Přípravy 1.33, vycházejíce z 2,5 g sloučeniny, získané v etapě C Přípravy 1.33 v 50 ml toluenu, 0,8 g hydridu sodného 60 % v oleji a 2,4 g 3,4-dichlorbenzylbromidu. Po hydrolýze přidáním vodného 50 % roztoku NH_4Cl se dekantuje se organická fáze, nerozpustná látka se filtruje a filtrát se koncentruje ve vakuu. Reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se dvakrát promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 3 g očekávaného produktu.

B) Kyselina 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylypyrazol-3-karboxylová.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě E Přípravy 1.33, vycházejíce z 3 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 20 ml EtOH a 0,56 g KOH v 20 ml vody. Tímto způsobem se získá 2,7 g očekávaného produktu.

NMR: δ (ppm): 2: s: 3H; 2,3: m: 3H; 5,2: s: 2H; 6,7 až 7,6: m: 6H; 12,65: se: 1H.

Příprava 1.35

Kyselina 1-(4-chlor-3-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-(ethoxymethyl)pyrazol-3-karboxylová.

22.07.98

A) Ethylester kyseliny 1-(*terc.*-butoxykarbonyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 6 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.30 v 150 ml dioxanu se přidá 4,62 ml triethylaminu, 6,57 g di-*terc.*-butyldikarbonátu a 1,18 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se ponechá po dobu 72 hodin za míchání za teploty okolí. Nerozpustná složka se filtruje a filtrát se koncentruje ve vakuu. Reziduum se vyjme v cyklohexanu, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v cyklohexanu a suší se. Tímto způsobem se získá 6,23 g očekávaného produktu.

B) Ethylester kyseliny 1-(*terc.*-butoxykarbonyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-(brommethyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 6,2 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 150 ml CCl₄ se přidá 3,18 g N-bromsukcinimidu a 0,02 g peroxidu dibenzoylu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 1 noci. Nerozpustná složka se filtruje a filtrát se koncentruje ve vakuu. Reziduum se vyjme v cyklohexanu, dekantuje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 8,72 g očekávaného produktu ve formě oleje.

C) Ethylester kyseliny 5-(4-chlorfenyl)-4-(ethoxymethyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do 100 ml EtOH se přidá 0,23 g sodíku a potom po rozpuštění se přidá po kapkách 4,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu jedné noci. Koncentruje se ve vakuu a reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (60/40; objemově). Tímto způsobem se získá 2,26 g očekávaného

22.07.98

produktu.

D) Ethylester kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-(ethoxymethyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 1,65 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po částech 0,254 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá 15 po kapkách 1,7 g 3-chlor-4-methylbenzyl-jodidu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 20 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se nerozpustná složka filtruje a filtrát se koncentruje ve vakuu. Reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NH₄Cl, roztokem pufru pH = 2, vodou, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově). Tímto způsobem se získá 0,90 g produktu, který se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 0,24 g očekávaného produktu.

E) Kyselina 1-(4-chlor-3-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-(ethoxymethyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do roztoku 0,23 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 10 ml EtOH se přidá za teploty okolí roztok 0,088 g KOH v 10 ml vody a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Koncentruje se ve vakuu až na objem 10 ml, přidá se 10 ml vody, okyselí se na pH = 2,5 přidáním roztoku HCl 1N, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a suší se. Tímto způsobem se získá 0,21 g očekávaného produktu.

22.07.99

Příprava 1.36

Kyselina 1-(5-chlorindan-1-yl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do suspenze 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.7 v 20 ml toluenu se přidá po částech 0,88 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se směs zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá 35 po kapkách roztok 2,3 g 1-brom-5-chlorindanu (Příprava 3.8) v 10 ml toluenu a zahřívá jednu noc při teplotě zpětného toku. Reakční směs se ochladí na teplotu 5 °C, přidá se po kapkách 20 ml vodného 50 % roztoku NH₄Cl, dekantuje se a organická fáze se koncentruje ve vakuu. Reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1,04 g očekávaného produktu, který se použije tak, jak byl připraven.

Příprava 1.37

Kyselina 1-(4-methoxybenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(4-methoxybenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 2,5 g sloučeniny, získané v etapě B Přípravy 1.10 v 25 ml toluenu se přidá za teploty okolí a po částech 0,53 g hydridu sodného 60 % v oleji a potom se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá po kapkách roztok 1,7 g 4-

methoxybenzylchloridu v 25 ml toluenu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 20 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá 20 ml vodného 50 % roztoku NH_4Cl , dekantuje se a organická fáze se odpaří ve vakuu. Reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 1,03 g očekávaného produktu, který se použije tak, jak byl připraven.

B) Kyselina 1-(4-methoxybenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

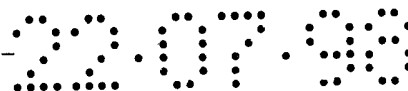
Do roztoku 1,03 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 20 ml methanolu se přidá za teploty okolí roztok 0,23 g KOH v 20 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs vleje do směsi HCl 1N/led, extrahuje se v etheru, organická fáze se suší nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,8 g očekávaného produktu který se použije tak, jak byl připraven.

Příprava 1.38

Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-3-(4-chlorfenyl)pyrazol-5-karboxylová.

A) Methylester kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-3-(4-chlorfenyl)pyrazol-5-karboxylové.

Do roztoku 0,8 g sloučeniny získané v etapě B Přípravy 1.7 v 15 ml dimethylformamidu se přidá za teploty okolí a po



částech 0,16 g hydridu sodného 60 % v oleji a ponechá se po dobu 30 minut za míchání za teploty okolí. Reakční směs se ochladí se na teplotu 0 °C a přidá se po kapkách roztok 0,49 ml 2,4-dichlorbenzylchloridu v 5 ml dimethylformamidu a potom se ponechá 16 hodin za míchání za teploty okolí. Reakční směs se vleje do ledové vody, vodná fáze se promývá v dichlormethanu, Bílý precipitát se zbaví tekutin, promývá se vodou a suší se. Tímto způsobem se získá 0,86 g očekávaného produktu, teplota tání = 120 °C.

B) Kyselina 1-(2,4-dichlorbenzyl)-3-(4-chlorfenyl)pyrazol-5-karboxylová.

Do roztoku 0,85 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml methanolu se přidá roztok 0,3 g KOH v 5 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Reakční směs se vleje do 100 ml ledové vody, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,79 g očekávaného produktu, teplota tání = 218 °C.

Příprava 2.1

Hydrochlorid (1S)-2endo-amino-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptanu.

A) (1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan-2-one-oxime.

Do roztoku 38,1 g (1S)-(+)-fenchonu v 120 ml methanolu se přidá za teploty okolí roztok 23 g hydrochloridu hydroxylaminu a 41 g octanu sodného v 200 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 48 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se precipitát zbaví vzniklé

tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 41 g očekávaného produktu.

B) Hydrochlorid (1S)-2endo-amino-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptanu.

Směs 8 g sloučeniny, získané v předchozí etapě a 0,8 g oxidu platiny v 700 ml EtOH a 20 ml chloroformu se hydrogenuje v Parrově přístroji za teploty okolí a za tlaku 6 barů po dobu 48 hodin. Katalyzátor se filtruje na Célite® a filtrát se koncentruje ve vakuu. Reziduum se vyjme v etheru a vzniklý precipitát se zbaví tekutiny. Tímto způsobem se získá 2,61 g očekávaného produktu.

$\alpha^20_D = 4,6$ °C (C = 1; EtOH).

Příprava 2.2

(1S)-2endo, exo-amino-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan.

Roztok 10 g sloučeniny, získané v etapě A Přípravy 2.1 v 70 ml AcOH se ochladí na teplotu 10 °C, přidá se 25 g Raneyova niklu a teplota směsi se ponechá vystoupit na teplotu okolí. Potom se směs hydrogenuje po dobu 24 hodin za teploty okolí a za atmosférického tlaku. Katalyzátor se filtruje na Célite® do filtrátu se přidá směs 100 ml vody a ledu, upraví se na hodnotu pH = 7 přidáním koncentrovaného roztoku NaOH, extrahuje se v etheru, organická fáze se suší nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Takto se získá 7,37 g očekávaného produktu ve formě oleje (směs endo, exo).

Příprava 2.3

(1R)-2endo, exo-amino-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan a
(1R)-2-imino-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan.

A) (1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan-2-on-oxime.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A
Přípravy 2.1, vycházejíce z (1R)-(-)-fenchonu.

B) (1R)-2endo, exo-amino-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan
a (1R)-2-imino-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan.

Roztok 14 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 100 ml
AcOH se ochladí na teplotu 10 °C, přidá 35 g Raneyova niklu
a teplota směsi se ponechá vystoupit na teplotu okolí. Potom
se směs hydrogenuje po dobu 24 hodin za teploty okolí a za
atmosférického tlaku. Katalyzátor se filtruje na Célite® a
do filtrátu se přidá směs 100 ml vody a ledu, upraví se na
hodnotu pH = 7 přidáním koncentrovaného roztoku NaOH,
extrahuje se v etheru, organická fáze se suší nad MgSO₄ a
rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá
10,77 g směsi očekávaných produktů.

Příprava 2.4

Hydrochlorid 2exo-(propylamino)-bicyklo[2.2.1]heptanu.

A) 2exo-(propionylamino)-bicyklo[2.2.1]heptan.

Roztok 15 g 2exo-aminonorbornanu a 20,5 ml triethylaminu v
80 ml dichlormethanu se ochladí v ledové lázni, přidá se po
kapkách roztok 11,2 ml propionylchloridu v 80 ml
dichlormethanu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty
okolí. Po filtraci reakční směsi, se filtrát promývá

nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , vodou, organická fáze se suší nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 23 g očekávaného produktu.

B) Hydrochlorid 2exo-(propylamino)-bicyklo[2.2.1]heptan.

Do suspenze 7,6 g hydridu hlinitého a lithného v 100 ml tetrahydrofuranu se přidá po kapkách roztok 23 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 100 ml tetrahydrofuranu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se hydrolyzuje přidáním 10 ml vody a potom 5 ml 15 % roztoku NaOH a 14 ml vody. Po uplynutí 15 minut míchání se minerální soli filtrují a filtrát se koncentruje ve vakuu. Získaný olej se vyjme v isoetheru, přidá se až do $\text{pH} = 1$ roztok chlorovodíkového etheru a vzniklý precipitát se zbaví tekutiny. Precipitát se vyjme v AcOEt , extrahuje se vodou, vodná fáze se alkalizuje na $\text{pH} = 12$ přidáním roztoku NaOH 5N, extrahuje se v AcOEt , organická fáze se promývá vodou, suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získaný produkt se vyjme v isoetheru, přidá se až do $\text{pH} = 1$ roztok chlorovodíkového etheru a vzniklý precipitát se zbaví tekutiny. Tímto způsobem se získá 14 g očekávaného produktu, teplota tání = 230°C (dek).

Příprava 2.5

Hydrochlorid 3endo-amino-bicyklo[3.2.1]oktanu.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v H. Maskill a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369-1376.

Příprava 2.6

Hydrochlorid (1R)-2endo-amino-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]heptanu.

Směs 15,5 g sloučeniny, získané v etapě A Přípravy 2.3 a 2 g oxidu platiny v 500 ml EtOH a 14 ml chloroformu se hydrogenuje v Parrově přístroji za teploty okolí a za tlaku 8 barů. Katalyzátor se filtruje na Célite® a filtrát se koncentruje ve vakuu. Reziduum se vyjme v chlorovodíkovém etheru a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se vyjme v hexanu, nerozpustná látka se filtruje a rozpouštědlo se koncentruje ve vakuu. Tímto způsobem se získá 5,64 g oleje, který krystalizuje v průběhu doby. Vzniklé krystaly se zbaví tekutiny, vyjmou se v hexanu, opět se zbaví tekutiny a promývají se. Tímto způsobem se získá 0,85 g očekávaného produktu.

$\alpha^{20}_D = +1^\circ$ (c = 1; EtOH)

Příprava 2.7

2,2,6,6-tetramethylcyklohexylamine.

A) 2,2,6,6-tetramethylcyklohexanone-oxime.

Do roztoku 3,4 g 2,2,6,6-tetramethylcyklohexanonu v 20 ml methanolu se přidá za teploty okolí roztok 2,3 g hydrochlorid hydroxylaminu a 3,6 g octanu sodného v 20 ml vody a potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 48 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se vzniklý precipitát zbaví tekutiny, promývá se vodou a suší se ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1,2 g očekávaného produktu.

22.07.98

B) 2'2'6'6-tetramethylcyklohexylamine.

Roztok 1 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 30 ml AcOH se ochladí na teplotu 10 °C pod atmosférou dusíku, přidá se 2,5 g Raneyova niklu a teplota se ponechá vystoupit na teplotu okolí. Takto získaná směs se hydrogenuje za teploty okolí a za atmosférického tlaku po dobu 24 hodin. Katalyzátor se filtruje na Célite®, k filtrátu se přidá směs voda/led, upraví se na hodnotu pH = 7 přidáním koncentrovaného roztoku NaOH, extrahuje se v AcOEt, organická fáze se suší nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,63 g očekávaného produktu.

Příprava 3.1

Bromid 3-fluor-4-methylbenzylu.

A) Ethylester kyseliny 3-fluor-4-methylbenzoové.

150 ml EtOH se ochladí v ledové lázni, pomalu se přidá 10 ml thionylchloridu a potom přidá se 10 g kyseliny 3-fluor-4-methylbenzoové a ponechá se za míchání vystoupit teplota na teplotu okolí. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin a potom se koncentruje ve vakuu. Tímto způsobem se získá 10,45 g očekávaného produktu ve formě oleje.

B) 3-fluor-4-methylbenzylalkohol.

Suspenze 3,26 g hydridu hlinitého a lithného v 100 ml tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu 0 °C, přidá se po kapkách roztok 10,45 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml tetrahydrofuranu a ponechá se za míchání, dokud

teplota nevystoupí na teplotu okolí. Potom se reakční směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin, přidá se 1,5 g hydridu hlinitého a lithného a pokračuje zahřívání na teplotu zpětného toku po dobu 48 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs hydrolyzuje přidáním nasyceného vodného roztoku NH_4Cl a potom dekantuje se a konzervuje organická fáze. Vodná fáze se extrahuje v tetrahydrofuranu a potom spojené organické fáze se suší nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 7,87 g očekávaného produktu ve formě oleje.

C) 3-fluor-4-methylbenzylbromid

Směs 7,8 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, v 112 ml 47 % roztoku HBr ve vodě se zahřívá na teplotu 100°C po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs extrahuje v etheru, organická fáze se suší nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 11,15 g očekávaného produktu ve formě oleje, který se použije tak, jak byl připraven.

Příprava 3.2

3-chlor-4-methylbenzyljodid

Do roztoku 9,6 g 3-chlor-4-methylbenzylchloridu v 15 ml acetonu se přidá za teploty okolí a po kapkách roztok 8,5 g jodidu sodného v 25 ml acetonu a ponechá se po dobu 48 hodin za míchání za teploty okolí. Vytvořený chlorid sodný se filtruje, suší se filtrát nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 13 g očekávaného produktu ve formě oleje, který se použije tak, jak byl připraven.

Příprava 3.3

3-chlor-4-fluorbenzylbromid.

Do směsi 5 g 3-chlor-4-fluortoluenu v 100 ml CCl_4 se přidá 0,05 g peroxidu dibenzoylu a potom 6,1 g N-bromsukcinimidu a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 12 hodin. Nerozpustná část se filtruje a promývá se CCl_4 . Filtrát se promývá vodou, nasyceným roztokem NaCl, organická fáze se suší nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 7,5 g očekávaného produktu ve formě oleje, který se použije tak, jak byl připraven.

Příprava 3.4

1-(1-bromethyl)-2,4-dichlorbenzen.

15 ml 33 % roztoku HBr v AcOH se ochladí na teplotu 0 °C, přidá po kapkách 2 ml 2,4-dichlor-1-(1-hydroxyethyl)benzenu a ponechá se po dobu 30 minut za míchání při teplotě 0 °C a potom 3 hodiny při teplotě okolí. Reakční směs se vleje do ledové vody, extrahuje se v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , vodou, nasyceným roztokem NaCl, suší se nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 3,4 g očekávaného produktu.

Příprava 3.5

4-ethylbenzenbromid.

35 ml 33 % roztoku HBr v AcOH se ochladí na teplotu 0 °C, po kapkách se přidá 5 g 4-ethylbenzylalkoholu a ponechá se po dobu 30 minut za míchání při teplotě 0 °C a potom 3 hodiny při teplotě okolí. Reakční směs se vleje do 200 ml ledové vody, extrahuje se v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, nasyceným roztokem NaCl, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 5,6 g očekávaného produktu.

Příprava 3.6

1-(1-Bromethyl)-3,4-dichlorbenzen.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v Přípravě 3.4, vycházejíce z 25 ml 33 % roztoku HBr v AcOH a 5 g 3,4-dichlor-1-(1-hydroxyethyl)benzenu. Tímto způsobem se získá 6,4 g očekávaného produktu.

Příprava 3.7

1-(1-Bromethyl)-4-methylbenzen.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v Přípravě 3.4, vycházejíce z 30 ml 33 % roztoku HBr v AcOH a 7 ml 1-(1-hydroxyethyl)-4-methylbenzenu. Tímto způsobem se získá 9 g očekávaného produktu.

Příprava 3.8

1-Brom-5-chlorindan.

A) 1-Hydroxy-5-chlorindan.

Směs 2,5 g 5-chlorindan-1-onu v 30 ml tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu 0-5 °C, přidá se 2,5 ml koncentrovaného roztoku NaOH a potom po částech 0,88 g borohydridu sodného a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se vleje v 100 ml vody, okyselí se na pH = 2 přidáním koncentrovaného roztoku HCl, extrahuje se v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 2,1 g očekávaného produktu.

B) 1-Brom-5-chlorindan.

12 ml 33 % roztoku HBr v AcOH se ochladí na teplotu 0 °C, přidá se po kapkách 2 g sloučeniny, získané v předchozí etapě, ponechá se po dobu 30 minut za míchání při teplotě 0 °C a potom po dobu 3 hodin za teploty okolí. Reakční směs se vleje v 200 ml ledové vody, extrahuje se v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným roztokem NaHCO₃, nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 2,8 g očekávaného produktu.

Příklad 1

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 5,1 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.1 v 50 ml

toluenu se přidá za teploty okolí 1,52 ml thionylchloridu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v etheru a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 5,17 g očekávaného produktu ve formě oleje.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.
Do roztoku 0,38 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 a 0,554 ml triethylaminu v 50 ml dichlormethanu se přidá za teploty okolí 0,759 g sloučeniny, získané v předchozí etapě a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, roztokem pufru pH = 2, vodou, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se vyjme v hexanu, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a suší se. Tímto způsobem se získá 0,67 g očekávaného produktu, teplota tání = 137 °C.
 $\alpha^{20}_D = +1^\circ$ (c = 1; EtOH)

Příklad 2

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2. 1]hept-2ero-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,5 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.2 a 0,364 ml triethylaminu v 50 ml dichlormethanu se přidá za teploty okolí 1 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 1 a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se

koncentruje ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, roztokem pufru pH = 2, vodou, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově). Separují se dva izomery:

- méně polární izomer, sloučenina z Příkladu 1;
- polárnější izomer, očekávaná sloučenina:

získá se 0,08 g, teplota tání = 101 °C.

NMR: δ (ppm): 0,6 až 2: m: 16 H; 2,3: s: 3H; 3,45: d: 1H; 5,4: s: 2H; 6,8: s: 1H; 6,9: dd: 1H; 7,1 až 7,4: m: 6H; 7,5: d: 1H 10

Příklad 3 a Příklad 4

N-[(1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid
(Příklad 3)

a N-[(1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2exo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid
(Příklad 4)

Do roztoku 0,5 g směsi sloučenin, získaných v Přípravě 2.3 a 0,364 g triethylaminu v 50 ml dichlormethanu přidá se za teploty okolí 1 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 1 a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, roztokem pufru pH = 2, vodou, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (75/25;

objemově). Separují se různé sloučeniny:

- méně polární izomer, sloučenina z Příkladu 3: získá se 0,07 g, teplota tání = 130 °C

NMR: δ (ppm): 0,6 až 1,9: m: 16 H; 2,3: s: 3H; 3,65: d: 1H; 5,4: s: 2H; 6,85: s: 1H; 6,9: dd: 1H; 7,0: d: 1H; 7,15 až 7,4: m: 5H; 7,5: d: 1H

- sloučenina z Příkladu 4: získá se 0,09 g, teplota tání = 121 °C

NMR: δ (ppm): 0,6 až 2: m: 16H; 2,3: s: 3H; 3,4: d: 1H; 5,4: s: 2H; 6,8: s: 1H; 6,9: dd: 1H; 7,1 až 7,4: m: 5H; 7,5: d: 1H

- a sloučeninu nejpolárnější:

N-[(1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2-yliden]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid; získá se 0,54 g.

Příklad 5

N-[bicyklo[2.2.1]hept-2exo-yl]-N-propyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,266 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.4 a 0,48 ml triethylaminu v 50 ml dichlormethanu se přidá za teploty okolí 0,66 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 1 a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, roztokem pufru pH = 2, vodou, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (70/30; objemově). Tímto způsobem se získá 0,5 g očekávaného

produktu, teplota tání = 108 °C.

Příklad 6

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové a chlorid kyseliny 1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-3-(4-methylfenyl)pyrazol-5-karboxylové.

Do roztoku 0,9 g směsi sloučenin, získaných v Přípravě 1.3 v 50 ml toluenu se přidá za teploty okolí 0,3 ml thionylchloridu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 hodin a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v etheru a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1 g směsi očekávaných produktů.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid. Do roztoku 0,33 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 a 0,48 ml triethylaminu v 50 ml dichlormethanu se přidá za teploty okolí 0,63 g směsi sloučenin, získaných v předchozí etapě a ponechá se po dobu 48 hodin za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, organická fáze se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, roztokem pufru pH = 2, vodou, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově). Separují se dvě sloučeniny:

- méně polární izomer, sloučenina z Příkladu 6:

získá se 0,5 g, teplota tání = 53 °C.

$\alpha^2_0_D = -3,3^\circ$ (c = 1; EtOH)

- polárnější izomer:

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-3-(4-methylfenyl)pyrazol-5-karboxamid.

Příklad 7

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxamid

A) Chlorid kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylové a
chlorid kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-3-(4-methoxyfenyl)pyrazol-5-karboxylové

Směs těchto dvou sloučenin se připraví způsobem, popsaným v etapě A Příkladu 6, vycházejíce z 1,7 g směsi sloučenin, získaných v Přípravě 1.5, 0,54 ml thionylchloridu a 50 ml toluenu. Tímto způsobem se získá 1,77 g směsi očekávaných produktů.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-methoxyfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 6, vycházejíce z 0,531 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1, 0,775 ml triethylaminu, 100 ml dichlormethanu a 1 g směsi sloučenin, získaných v předchozí etapě. Látka se chromatografuje na silikagelu vymývající směsí cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově). Separují se dvě

sloučeniny:

- méně polární izomer, sloučenina z Příkladu 7:

získá se 0,77 g, teplota tání = 116 °C.

$\alpha_D^{20} = -1.1$ (c=1; EtOH)

- polárnější izomer:

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-3-(4-methoxyfenyl)pyrazol-5-karboxamid.

Příklad 8

N-(adamant-2-yl)-1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Příkladu 1, vycházejíce z 3,27 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.7, 2,2 ml thionylchloridu a 60 ml toluenu. Tímto způsobem se získá 3,25 g očekávaného produktu, který se použije tak, jak byl připraven.

B) N-(adamant-2-yl)-1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Roztok 0,39 g hydrochloridu 2-aminoadamantanu a 0,58 ml triethylaminu v 15 ml dichlormethanu se ochladí na teplotu 0 °C, přidá se po kapkách roztok 0,8 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml dichlormethanu a ponechá se 16 hodin za míchání za teploty okolí. Reakční směs se vleje na 50 ml ledové vody, po dekantaci se organická fáze promývá vodou, nasyceným roztokem NaCl, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se

odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,42 g očekávaného produktu po krystalizaci a potom rekrystalizaci ve směsi dichlormethan/isoether, teplota tání = 154 °C.

Příklad 9

N-[endo-bicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě B Příkladu 8, vycházejíce z 0,17 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.5, 0,3 ml triethylaminu v 10 ml dichlormethanu a 0,41 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 8 v 10 ml dichlormethanu. Získaný produkt se čistí chromatografií na silikagelu vymýváním gradientem směsi toluen/AcOEt (97/3; objemově) až (95/5; objemově). Tímto způsobem se získá 0,43 g očekávaného produktu, teplota tání = 130 °C.

Příklad 10

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-[(1R,S)-1-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-[1-(2,4-dichlorfenylethyl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě A Příkladu 1, vycházejíce z 0,68 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.14, 0,45 ml thionylchloridu a 30 ml toluenu. Tímto způsobem se získá 0,86 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-[(1R, S)-1-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 8, vycházejíce z 0,34 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 a 0,5 ml triethylaminu v 15 ml dichlormethanu a 0,72 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml dichlormethanu. Získaný produkt se čistí chromatografií na silikagelu vymýváním směsí toluen/AcOEt (96/4; objemově). Tímto způsobem se získá 0,84 g očekávaného produktu, teplota tání = 70 °C.

Příklad 11

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(2,6-dimethoxyfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(2,6-dimethoxyfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Příkladu 1, vycházejíce z 1,1 g sloučeniny získané v Přípravě 1.15, 0,6 ml thionylchloridu a 25 ml toluenu. Tímto způsobem se získá 1 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(2,6-dimethoxyfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 1, vycházejíce z 0,303 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 a 0,4 ml triethylaminu v 15 ml dichlormethanu, 0,6 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v

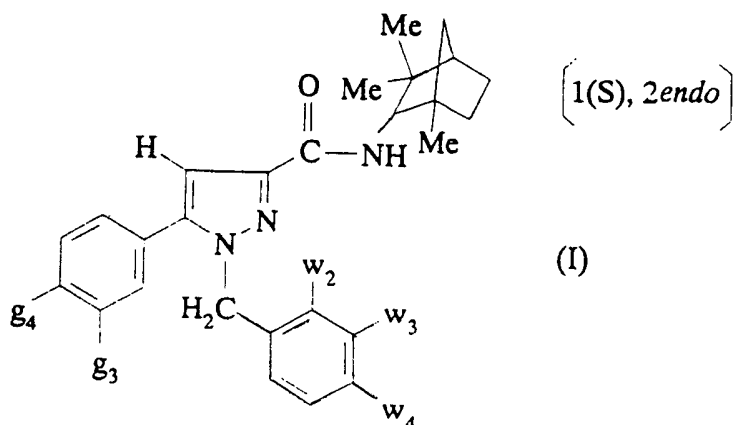
22.07.98

15 ml dichlormethanu. Čistění se provádí krystalizací ve směsi cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově). Získá se 0,53 g očekávaného produktu.

$$\alpha^{20}_D = +1,2^\circ \quad (c = 1; \text{EtOH})$$

Postupující způsoby, popsány v předešlých příkladech, vycházející z vhodných chloridů kyselin, získaných z kyselin popsanych v Přípravách a sloučeniny, získané v Přípravě 2.1, se připraví sloučeniny podle vynálezu popsané v Tabulce 2 podané dále.

Tabulka 2



Příklad	g ₃	g ₄	w ₂	w ₃	w ₄	teplota tání °C	α^{20}_{D} (C=1; EtOH)
12(a)	H	Me	H	Cl	Me	116	-3,3°
13(a)	H	OMe	H	Cl	Cl	55	-
14(a)	H	F	H	Cl	Me	114	-1,7°
15(b)	H	Cl	Cl	H	Cl	-	+0,6°
16(c)	Me	Me	H	Cl	Me	65	-1,5°
17(a)	Me	Me	H	Cl	F	138	-1,5°
18(a)	Me	Cl	H	H	Me	59	-3,1°
19(a)	Me	Cl	H	H	F	158	-2,4°
20(a)	Me	Cl	H	Cl	Me	74	-2,4°
21(a)	Me	Cl	H	Cl	F	125	-2,5°
22(d)	Me	Me	H	H	F	175	-3,3° (c=1; DMF)
23(e)	H	Me	Cl	H	Cl	140	+0,5°
24(f)	Me	Cl	H	H	Et	80	-2,1°
25(g)	Me	Cl	H	Cl	Cl	112	+0,4°
26(f)	Me	Cl	Cl	H	Cl	64	+1°
27(f)	Cl	Cl	H	H	Me	110	-1,1°
28(f)	Cl	Cl	H	Cl	Me	49	-1,2°
29(f)	H	SMe	Cl	H	Cl	128,2	+1,4°
30(f)	H	CF ₃	Cl	H	Cl	113,8	+1,3°
31(f)	Me	Cl	H	H	OMe	115	+2,3°

(a) Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v Příkladě 1 etapa A a potom etapa B. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově).

(b) Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v Příkladě 8 etapa A a potom etapa B. Získaný produkt se čistí chromatografií na silikagelu vymýváním směsí toluen/AcOEt (90/10; objemově).

(c) Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v Příkladě 1 etapa A a potom etapa B. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově).

(d) Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v Příkladě 1 etapa A a potom etapa B. Produkt se čistí krystalizací v AcOEt.

(e) Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v Příkladě 1 etapa A a potom etapa B. Produkt se čistí krystalizací v isoetheru.

(f) Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v Příkladě 32 etapa A a potom etapa B za použití sloučeniny, získané v Přípravě 2.1. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově).

(g) Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v Příkladě 32 etapa A a potom etapa B za použití sloučeniny, získané v Přípravě 2.1. Po sušení nad Na_2SO_4 se částečně koncentruje rozpouštědlo, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny, promývá se v isoetheru a suší se.

Příklad 32

N-[(1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Příkladu 1, vycházejíce z 2,8 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.10, 1,7 ml thionylchloridu a 50 ml toluenu. Tímto způsobem se získá 2,9 g očekávaného produktu.

B) N-[(1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid. Do roztoku 0,765 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.6 a 1 ml triethylaminu v 20 ml dichlormethanu se přidá za teploty okolí a po kapkách roztok 1,6 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 20 ml dichlormethanu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se vyjme v AcOEt, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , roztokem pufru pH = 2, nasyceným vodným roztokem NaCl, suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově), teplota tání = 108 °C. $\alpha_{\text{D}}^{20} = +0,3^\circ$ (c = 1; EtOH).

Příklad 33

N-[(1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2exo-yl]-1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,4 g směsi sloučenin, získaných v Přípravě 2.3 v 10 ml dichlormethanu se přidá 0,6 ml triethylaminu a potom po kapkách roztok 0,66 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 32 v 10 ml dichlormethanu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se dvakrát promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, dvakrát roztokem pufru pH = 2, dvakrát nasyceným vodným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na oxidu křemičitém, vymývající směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá směs obsahující 58 % sloučeniny Příkladu 33 (forma *exo*) a 41,6 % sloučeniny Příkladu 32 (forma *endo*) (určení pomocí analytické HPLC). Preparativní HPLC se separují dva izomery:

vzorek, určený k čistění 0,31 g rozpuštěný v 13 ml výchozího ředidla (A/B: 10 %/90 %) doplněného 9 ml methanolu a 4 ml acetonitrilu. Tímto způsobem se získá po lyofilizaci:

- sloučenina z Příkladu 33: m = 0,084 g; čistota 100 % (analytická HPLC) s TR = 41 mn.

$\alpha^{20}_D = -8,8^\circ$ (c=1; EtOH).

NMR: δ (ppm): 0,8 až 1,15: 3s: 9H; 1,2 až 2: m: 7H; 2,2 až 2,25: m: 6H; 3,5: d: 1H; 5,4: s: 2H; 6,8 až 7,7: m: 9H.

- sloučenina z Příkladu 32: m = 0,056 g; čistota 98 % (analytická HPLC) s TR = 43,9 mn.

Příklad 34

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,853 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.2 v 20 ml dichlormethanu se přidá 1,5 ml triethylaminu a potom po kapkách roztok 1,6 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 32 v 20 ml dichlormethanu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se dvakrát promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , dvakrát roztokem pufru $\text{pH} = 2$, dvakrát nasyceným vodným roztokem NaCl , suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá směs obsahující 58 % sloučeniny Příkladu 34 (forma *exo*) a 37 % sloučeniny Příkladu 18 (forma *endo*) (určení analytickou HPLC). Preparativní HPLC se separují dva izomery:

vzorek k čistění 0,23 g rozpuštěný v 13 ml výchozího ředidla (A/B: 10 %/90 %) doplněného 3 ml methanolu a 9 ml acetonitrilu. Tímto způsobem se získá po lyofilizaci:

- sloučenina z Příkladu 34: $m = 0,16$ g; čistota 99,6 % (analytická HPLC) s $\text{TR} = 34,7$ mn; teplota tání = 49°C .

$\alpha_{\text{D}}^{20} = -6,8'$ ($c = 1$; EtOH).

NMR: δ (ppm): 0,8 až 1,15: 3s: 9H; 1,2 až 2: m: 7H; 2,1 až 2,4: m: 6H; 3,5: d: 1H; 5,4: s: 2H; 6,8 až 7,0: m: 9H.

- sloučenina z Příkladu 18: $m = 0,066$ g; čistota 94,7 % (analytická HPLC) s $\text{TR} = 37,2$ mn.

Příklad 35

N-(2,2,6,6-Tetramethylcyklohex-1-yl)-1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid

Do roztoku 0,25 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.7 v 15 ml

dichlormethanu se přidá 0,4 ml triethylaminu a potom po kapkách roztok 0,55 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 32 v 15 ml dichlormethanu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, filtrát se promývá dvakrát nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , dvakrát roztokem pufru $\text{pH} = 2$, dvakrát nasyceným vodným roztokem NaCl , suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 0,1 g očekávaného produktu.

Příklad 36

N-[bicyklo[2.2.1]hept-2exo-yl]-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě A Příkladu 1, vycházejíce z 10 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.22, 5,5 ml thionylchloridu a 125 ml toluenu. Tímto způsobem se získá 9,41 g očekávaného produktu.

B) N-[bicyklo[2.2.1]hept-2axo-yl]-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,411 g 2exo-aminonorbornanu a 1 ml triethylaminu v 15 ml dichlormethanu se přidá za teploty okolí roztok 1,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml dichlormethanu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se

extrahuje v AcOEt, nerozpustná látka se filtruje, organická fáze se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, roztokem pufru pH = 2, vodou, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 0,5 g očekávaného produktu, teplota tání = 145,6 °C.

Příklad 37

N-[bicyklo[2.2.1]hept-2-ero-yl]-N-propyl-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 36, vycházejíce z 0,695 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.4, 1 ml triethylaminu v 15 ml dichlormethanu a 1,5 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 36 v 15 ml dichlormethanu. Tímto způsobem se získá 0,417 g očekávaného produktu.

Příklad 38

N-(2-methylcyklohex-1-yl)-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 36, vycházejíce z 1 ml 2-methylcyklohexylamine, 1 ml triethylaminu v 15 ml dichlormethanu a 1,5 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 36 v 15 ml dichlormethanu. Sloučenina se čistí chromatografií na silikagelu vymýváním směsí dichlormethan/methanol (98/2; objemově). Tímto

způsobem se získá 0,27 g očekávaného produktu, teplota tání = 165 °C.

Příklad 39

N-(2,6-dimethylcyklohex-1-yl)-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 36, vycházejíce z 0,605 g hydrochloridu 2,6-dimethylcyklohexylaminu, 1 ml triethylaminu v 15 ml dichlormethanu a 1,5 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 36 v 15 ml dichlormethanu. Tímto způsobem se získá 0,6 g očekávané sloučeniny, teplota tání = 59,9 °C.

Příklad 40

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-[(1R,S)-1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylová.

Do suspenze 1,2 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.25 v 50 ml toluenu se přidá za teploty okolí 0,7 ml thionylchloridu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v toluenu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1,3 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-[(1R,S)-1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,341 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 v 15 ml dichlormethanu se přidá 0,6 ml triethylaminu a potom po kapkách roztok 0,7 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml dichlormethanu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se promývá nasyceným vodným roztok NaHCO_3 , roztokem pufru $\text{pH} = 2$, nasyceným vodným roztokem NaCl , suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 0,54 g očekávaného produktu, teplota tání = 112°C .

NMR: δ (ppm): 0,6 až 1,9: m: 19H; 2,3: s: 3H; 3,6: mt: 1H; 5,55: qd: 1H; 6,6 až 7,6: m: 9H.

Příklad 41

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-[(1R,S)-1-(4-methylfenyl)propyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-[1-(4-methylfenyl)propyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě A Příkladu 40, vycházejíce z 0,87 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.28 v 50 ml toluenu a 0,26 ml thionylchloridu. Tímto způsobem se získá 0,89 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-[(1R, S)-1-(4-methylfenyl)propyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,51 g sloučeniny, získané v předchozí etapě a 0,25 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 v 50 ml dichlormethanu se přidá 0,363 ml triethylaminu a ponechá se 72 hodin za míchání za teploty okolí. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, roztokem pufru pH = 2, nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (75/25; objemově). Tímto způsobem se získá 0,44 g očekávaného produktu, teplota tání = 136 °C.

NMR: δ (ppm): 0,5 až 2,6: m: 27H; 3,75: d: 1H; 4,95: dd: 1H; 6,6 až 7,4: m: 9H.

Příklad 44

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-[1-methyl-1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-[1-methyl-1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v etapě A Příkladu 40, vycházejíce z 1,5 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.29 v 100 ml toluenu a 0,44 ml thionylchloridu. Tímto způsobem se získá 1,55 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-[1-

methy1-1-(4-methylfenyl)ethyl]-5-(4-chlor-3-methylfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,59 g sloučeniny, získané v předchozí etapě a 0,29 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 v 50 ml dichlormethanu se přidá 0,424 ml triethylaminu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se extrahuje v AcOEt, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , roztokem pufru $\text{pH} = 2$, nasyceným roztokem NaCl , suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí dichlormethan/methanol (97,5/2,5; objemově). Tímto způsobem se získá 0,3 g očekávaného produktu, teplota tání = 195°C . $\alpha_D^{20} = -6,5^\circ$ ($c=0,64$; dichlormethan).

Příklad 45

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 0,71 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.30 v 50 ml toluenu se přidá za teploty okolí 0,191 ml thionylchloridu a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu jedné noci. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se vyjme v toluenu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,72 g očekávaného produktu ve formě oleje, který se mění v pevnou látku.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem popsaným v etapě B Příkladu 43, vycházejíce z 0,315 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1, 0,46 ml triethylaminu a 0,653 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml dichlormethanu. Tímto způsobem se získá 0,68 g očekávaného produktu, teplota tání = 125 °C.

$\alpha_D^{20} = -0,3^\circ$ (c = 1; EtOH).

Příklad 46

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Příkladu 45, vycházejíce z 1 g sloučeniny získané v Přípravě 1.31 v 50 ml toluenu a 0,28 ml thionylchloridu. Tímto způsobem se získá 1,03 g očekávaného produktu ve formě oleje, který se mění v pevnou látku.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 43, vycházejíce z 0,315 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1, 0,46 ml triethylaminu a 0,687 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml dichlormethanu. Tímto

způsobem se získá 0,72 g očekávaného produktu, teplota tání = 69 °C.

$\alpha^{20}_D = -1,8^\circ$ (C = 1; EtOH).

Příklad 47

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-chlor-4-methyl benzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě A Příkladu 45, vycházejíce z 1 g surové sloučeniny, získané v Přípravě 1.32 v 50 ml toluenu a 0,29 ml thionylchloridu. Tímto způsobem se získá 1,05 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2. 1]hept-2endo-yl]-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 43, vycházejíce z 0,29 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1, 0,24 ml triethylaminu a 0,6 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 50 ml dichlormethanu. Tímto způsobem se získá 0,43 g očekávaného produktu, teplota tání = 58 °C.

$\alpha^{20}_D = -1,7^\circ$ (c = 1; EtOH).

Příklad 48

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(4-

methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methyl pyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 1,5 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.33 v 40 ml toluenu se přidá 1 ml thionylchloridu a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v toluenu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1,5 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(4-methylbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v etapě B Příkladu 43, vycházejíce z 0,42 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1, 0,7 ml triethylaminu a 0,8 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 40 ml dichlormethanu. Tímto způsobem se získá 0,62 g očekávaného produktu, teplota tání = 58 °C.

$\alpha^{20}_D = -2,4'$ (c=1; EtOH).

Příklad 49

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 2,7 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.34 v 50 ml toluenu se přidá 1,5 ml thionylchloridu a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v toluenu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 2,8 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 43, vycházejíce z 0,683 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1, 1,2 ml triethylaminu a 1,5 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 40 ml dichlormethanu. Tímto způsobem se získá 1,03 g očekávaného produktu, teplota tání = 69 °C.

$\alpha_D^{20} = -2.1^\circ$ (c = 1; EtOH).

Příklad 50

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-(ethoxymethyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-(ethoxymethyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do roztoku 0,2 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.35 v 30 ml toluenu se přidá 0,053 ml thionylchloridu a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se vyjme v toluenu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,21 g očekávaného

produktu ve formě oleje.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(4-chlorfenyl)-4-(ethoxymethyl)pyrazol-3-karboxamid.

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v etapě B Příkladu 40, vycházejíce z 0,086 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 v 25 ml dichlormethanu, 0,125 ml triethylaminu a 0,2 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 25 ml dichlormethanu. Tímto způsobem se získá 0,15 g očekávaného produktu, teplota tání = 50-51 °C.

Příklad 51

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(5-chlorindan-1-yl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(5-chlorindan-1-yl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxylové.

Do suspenze 1 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.36 v 20 ml toluenu se přidá 0,6 ml thionylchloridu a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se koncentruje ve vakuu, reziduum se vyjme v toluenu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(5-chlorindan-1-yl)-5-(4-chlorfenyl)pyrazol-3-karboxamid.

Do roztoku 0,493 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 a 1 ml triethylaminu v 15 ml dichlormethanu se přidá za teploty okolí a po kapkách roztok 1 g sloučeniny, získané v

předchozí etapě v 15 ml dichlormethanu a ponechá se jednu noc za míchání za teploty okolí. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se vyjme v AcOEt, nerozpustná látka se filtruje, filtrát se promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , roztokem pufru $\text{pH} = 2$, nasyceným vodným roztokem NaCl , suší se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním směsí cyklohexan/AcOEt (80/20; objemově). Tímto způsobem se získá 0,71 g očekávaného produktu, teplota tání = 86°C

$\alpha^{20}_{\text{D}} = +0,5^\circ$ ($c = 1$; EtOH).

NMR: δ (ppm): 0,4 až 1,8: m: 16H; 2,5: mt: 2H; 2,95: mt: 2H; 3,5: d: 1H; 5,8:t: 1H; 6,6 až 7,7: m: 9H.

Je pozorován Overhauserův efekt (N. O. E.) mezi protonem v poloze 1 skupiny indan-1-yl a protony $g_2 = g_6 = \text{H}$

Příklad 52

1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-(4-methylfenyl)pyrazol-3-karboxylátu
(1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-ylu.

Směs 1,5 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 1, 0,73 g (1R)-endo-(+)-fenchylalkoholu, 50 ml pyridinu a 0,02 g 4-dimethylaminopyridinu se ponechá 72 hodin za míchání za teploty okolí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a reziduum se chromatografuje na silikagelu vymýváním v dichlormethanu. Tímto způsobem se získá 0,23 g očekávaného produktu, teplota tání = 107°C .

$\alpha^{20}_{\text{D}} = +6,8'$ ($c = 1$; methanol).

Příklad 53

22.07.99

1-(3-chlor-4-methylbenzyl)-5-(3,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylát (1R)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-ylu.

Do roztoku 2,6 g sloučeniny, získané v etapě A Příkladu 36 v 50 ml pyridinu se přidá 0,97 g (1R)-endo-(+)-fenchylalkoholu a 0,02 g 4-dimethylaminopyridinu a potom se směs ponechá po dobu 48 hodin za míchání za teploty okolí. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se vyjme v etheru, vzniklý precipitát se zbaví tekutiny a suší se. Precipitát se chromatografuje na silikagelu vymývajíc směsí cyklohexan/AcOEt/dichlormethan (85/15/3; objemově). Tímto způsobem se získá 0,40 g očekávaného produktu, teplota tání = 161 °C.

$\alpha^20_D = +3,9^\circ$ (c = 1; dichlormethan).

Příklad 54

N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(2,4-dichlorbenzyl)-3-(4-chlorfenyl)pyrazol-5-karboxamid.

A) Chlorid kyseliny 1-(2,4-dichlorbenzyl)-3-(4-chlorfenyl)pyrazol-5-karboxylové.

Do suspenze 0,79 g sloučeniny, získané v Přípravě 1.38 v 20 ml toluenu se přidá 0,54 ml thionylchloridu a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Koncentruje se ve vakuu, reziduum se vyjme v 20 ml toluenu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,9 g očekávaného produktu.

B) N-[(1S)-1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]hept-2endo-yl]-1-(2,4-dichlorbenzyl)-3-(4-chlorfenyl)pyrazol-5-karboxamid.

22.07.98

Roztok 0,21 g sloučeniny, získané v Přípravě 2.1 a 0,3 ml triethylaminu v 10 ml dichlormethanu se ochladí na teplotu 0 °C, po kapkách se přidá roztok 0,45 g sloučeniny, získané v předchozí etapě v 15 ml dichlormethanu a ponechá se po dobu 16 hodin za míchání za teploty okolí. Reakční směs se vleje v 100 ml ledové vody, extrahuje se v dichlormethanu, organická fáze se promývá vodou, nasyceným roztokem NaCl, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 0,37 g očekávaného produktu po krystalizaci ve směs dichlormethan/isoether, teplota tání = 171 °C.

$$\alpha^{20}_D = -3,2' (c=0,5; \text{EtOH})$$

Příklad 55 Želatinové tobolky

sloučenina z Příkladu 18	1 mg
modifikovaný kukuřičný škrob	47 mg
Monohydrát laktózy EFK	150 mg
<u>Stearát hořečnatý</u>	<u>2 mg</u>
Bílá neprůhledná tobolka,	
velikost 3:	200 mg

Příklad 56 Želatinové tobolky

Sloučenina z Příkladu 18	30 mg
Modifikovaný kukuřičný škrob	30 mg
Stearát hořečnatý	2 mg
<u>Monohydrát laktózy EFK</u>	<u>Q/S</u>
Bílá neprůhledná tobolka,	
velikost 3:	200 mg

Příklad 57 Tablety

Sloučenina z Příkladu 18	10 mg
--------------------------	-------

PVP (polyvinylpyrrolidon) K30	4,5 mg
Retikulovaná sodná karboxymethylcelulóza	3 mg
Stearát hořečnatý	1,5 mg
Mohohydrát laktózy 200 mesh	Q/S
<u>Purifikovaná voda</u>	<u>Q/S</u>
Dělitelná tableta	150 mg

Příklad 58 Želatinové tobolky

Sloučenina z Příkladu 48	30 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 6mPas	7,5 mg
Monohydrát laktózy 200 mesh	Q/S
Stearát hořečnatý	2,5 mg
<u>Purifikovaná voda</u>	<u>Q/S</u>
Tobolka velikosti 1:	250 mg

Příklad 59 Tablety

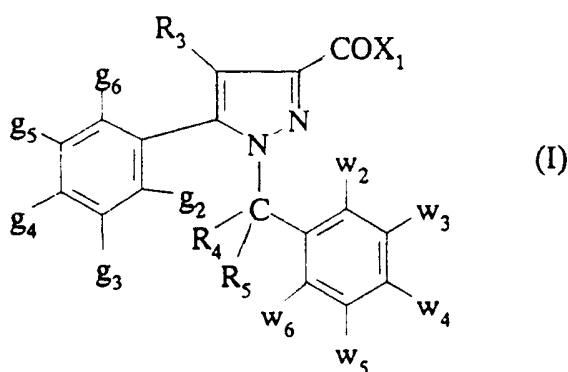
Sloučenina z Příkladu 48	40 mg
Kukuřičný škrob	50 mg
PVP K30	9 mg
Karboxymethylovaný sodný škrob	9 mg
Stearát hořečnatý	3 mg
<u>Monohydrát laktózy 200 mesh</u>	<u>Q/S</u>
Dělitelná tableta	300 mg

Zastupuje: Dr. Miloš Všetečka

JUDr. Miloš VŠETČKA
advokát
128 00 PRAHA 2, Malá Strana 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I)



ve kterém symbol:

- X_1 představuje skupinu $-NR_1R_2$ nebo skupinu $-OR_2$;
- skupiny g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 a w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 jsou identické nebo odlišné a představují každá nezávisle atom vodíku, atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu, (C_1-C_4) alkoxylovou skupinu, trifluormethyl, nitroskupinu, (C_1-C_4) alkylthioskupinu; za podmínky, že alespoň jeden ze substituentů g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 a alespoň jeden ze substituentů w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 jsou odlišné od atomu vodíku;
- R_1 představuje atom vodíku nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;
- R_2 představuje karbocyklický nearomatický radikál s (C_3-C_{15}) uhlíkovými atomy, nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo vícekrát substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo (C_1-C_4) alkoxylovou skupinu;

- R_3 představuje atom vodíku nebo skupinu $-CH_2-R_6$;
- R_4 a R_5 představují každý nezávisle atom vodíku, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
nebo také R_4 představuje atom vodíku a R_5 a w_6 společně utváří ethylenový nebo trimethylenový radikál;
- R_6 představuje atom vodíku, nebo když substituenty g_2 , g_3 , g_4 , g_5 a/nebo g_6 jsou jiné než (C_1-C_4) alkylová skupina, R_6 představuje atom vodíku, (C_1-C_4) alkylovou skupinu, atom fluoru, hydroxyskupinu, (C_1-C_5) alkoxylovou skupinu, (C_1-C_5) alkylthioskupinu, hydroxy (C_1-C_5) alkoxylovou skupinu, kyanoskupinu, (C_1-C_5) alkylsulfinylovou skupinu, (C_1-C_5) alkylsulfonylovou skupinu;
jakož i její sole.

2. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve kterém X_1 představuje skupinu $-NR_1R_2$ ve které R_1 představuje atom vodíku;
jakož i její sole.

3. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve kterém X_1 představuje skupinu $-NR_1R_2$ nebo skupinu $-OR_2$ ve které R_2 představuje radikál 1,3,3-trimethylbicyklo[2.2.1]-hept-2-yl nebo radikál bicyklo[3.2.1]okt-3-yl;
jakož i její sole.

4. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve kterém R_3 představuje atom vodíku nebo skupinu $-CH_2-R_6$ ve kterém R_6 představuje atom vodíku;
jakož i její sole.

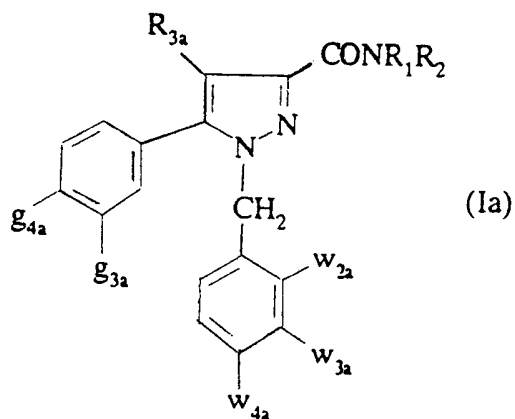
5. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve

kterém buď R_4 a R_5 představují každý atom vodíku nebo R_4 představuje atom vodíku a R_5 představuje (C_1-C_4) alkylovou skupinu;
jakož i její sole.

6. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve kterém g_2 , g_5 a g_6 představují každý atom vodíku a g_3 a g_4 jsou jako byly definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1;
jakož i její sole.

7. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve kterém w_5 a w_6 představují každý atom vodíku, w_4 představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu, (C_1-C_4) alkoxy skupinu, trifluormethyl nebo (C_1-C_4) alkylthio skupinu a buď w_2 a w_3 představují každý atom vodíku nebo jeden z nich představuje atom vodíku a druhý představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
jakož i její sole.

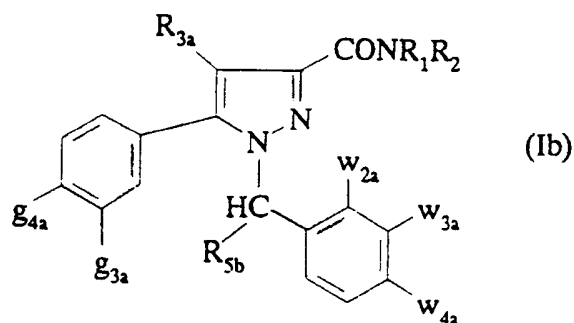
8. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (Ia)



ve kterém substituenty

- R_1, R_2 jsou tytéž jak jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1;
 - R_{3a} představuje atom vodíku nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{R}_{6a}$;
 - R_{6a} představuje atom vodíku nebo za podmínky, že substituenty g_{3a} a g_{4a} jsou jiné než (C_1-C_4) alkylová skupina,
 R_{6a} představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu;
 - g_{3a} představuje atom vodíku, atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluoremethyl;
 - g_{4a} představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
 - w_{4a} představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
 - w_{2a} a w_{3a} představují každý atom vodíku nebo jeden představuje atom vodíku a druhý představuje atom halogenu, (C_1-C_4) alkylovou skupinu nebo trifluormethyl;
- jakož i její sole.

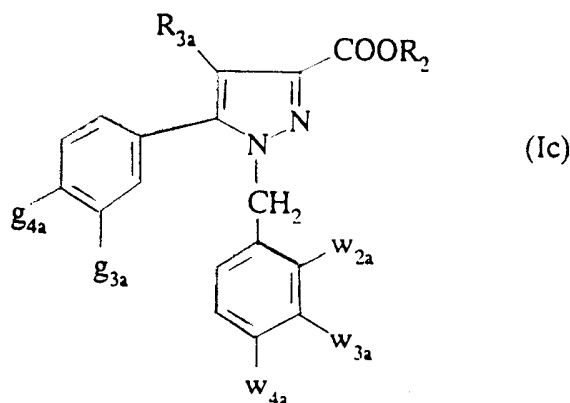
9. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (Ib)



ve kterém substituenty:

- R_1 , R_2 jsou tytéž jako jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1;
- R_{3a} , g_{3a} , g_{4a} , w_{2a} , w_{3a} a w_{4a} jsou tytéž jako definovány pro sloučeniny obecného vzorce (Ia) v nároku 8;
- R_{5b} představuje (C_1 - C_4)alkylovou skupinu; jakož i její sole.

10. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (Ic)

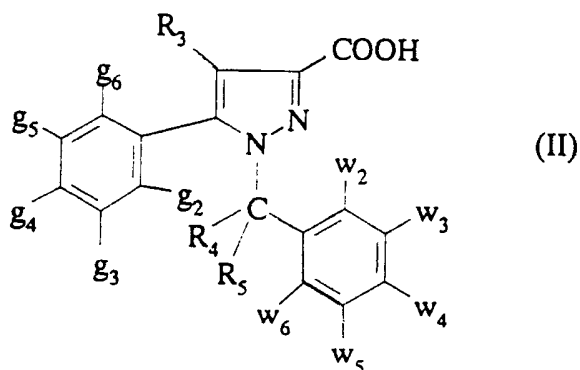


ve kterém substituenty

- R_2 je tentýž jako je definován pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1;
 - R_{3a} , w_{2a} , w_{3a} , w_{4a} , g_{3a} a g_{4a} jsou tytéž jako jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (Ia) v nároku 8;
- jakož i její sole.

11. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I) podle nároku 1 a jejich solí, **vyznačující se tím**, že se

1) působí na funkční derivát pyrazol-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce (II):



ve kterém substituenty $w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, g_2, g_3, g_4, g_5, g_6, R_3, R_4$ a R_5 jsou tytéž jako jsou definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1, sloučeninou vzorce obecného vzorce (XXIV):



ve kterém skupina X_1 je definována stejně jako pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1;

2) a popřípadě se takto získaná sloučenina přemění na jednu ze svých solí.

12. Způsob podle nároku 11 pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém skupina X_1 je představována skupinou $-NR_1R_2$ a jejích solí **vyznačující se tím**, že se

1) působí na funkční derivát pyrazol-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce (II), jak byl její význam uveden v nároku 11, aminem obecného vzorce (III)



ve kterém skupiny R_1 a R_2 jsou definovány tak jako pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1;

2) a popřípadě se takto získaná sloučenina přemění na jednu ze svých solí.

13. Způsob podle nároku 11 pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém skupina X_1 je představována skupinou $-\text{OR}_2$ a jejích solí **vyznačující se tím**, že se

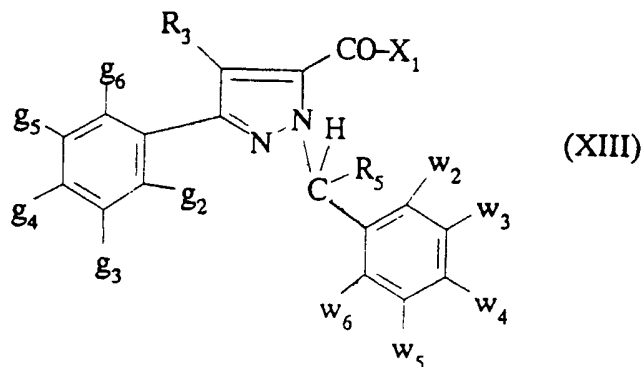
1) působí na funkční derivát pyrazol-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce (II), jak byl její význam uveden v nároku 11, alkoholem obecného vzorce (XIV)



ve kterém skupina R_2 je definována tak jako pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1;

2) a popřípadě se takto získaná sloučenina přemění na jednu ze svých solí.

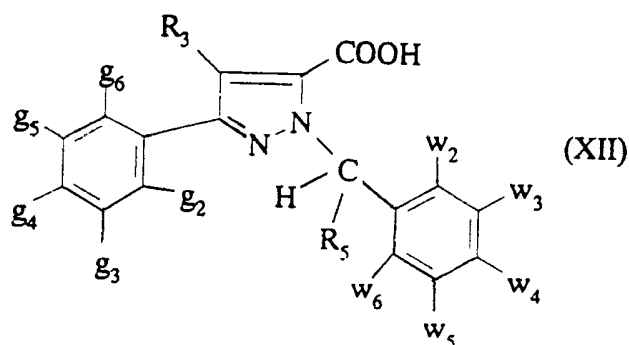
14. Sloučenina obecného vzorce (XIII)



ve kterém:

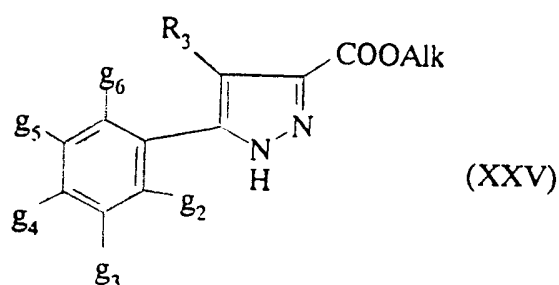
- X_1 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , R_3 a R_5 jsou stejné, jako byly definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1;
a její sole.

15. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce (II) definovaných v nároku 11 a sloučenin obecného vzorce (XII):

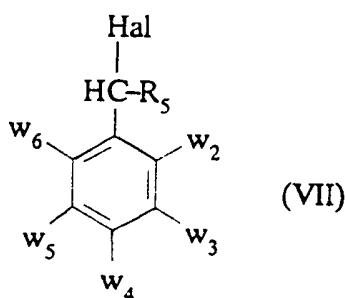


ve kterém g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , R_3 a R_5 jsou takové, jako byly definovány pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1, **vyznačující se tím**, že se

1) působí na sloučeninu obecného vzorce (XXV):



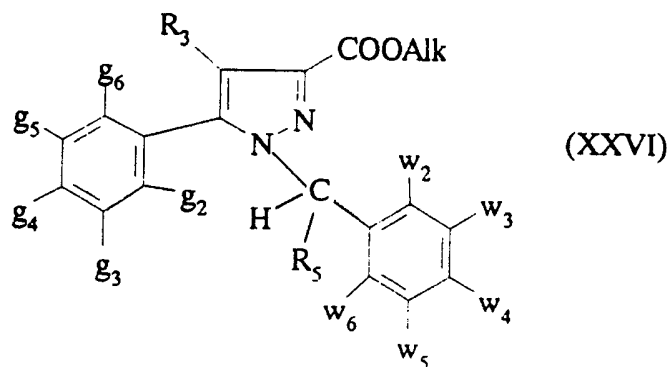
ve kterém g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 a R_3 jsou stejné, jako byly definovány výše a Alk představuje methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, silnou bází v rozpouštědle a potom se nechá takto získaný anion reagovat se sloučeninou obecného vzorce (VII)



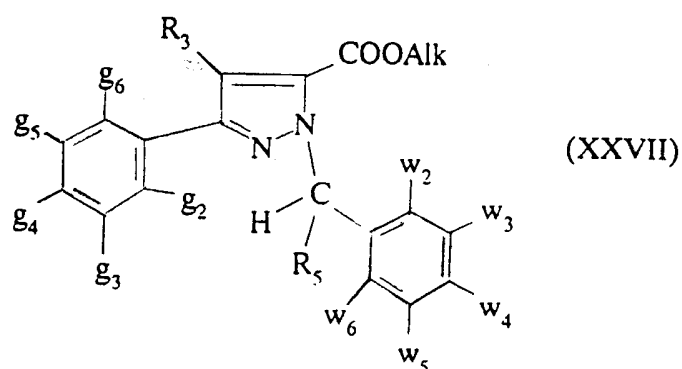
ve kterém w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 a R_5 jsou stejné, jako byly definovány výše a Hal představuje atom halogenu, čímž se získá:

- buď, pokud se reakce provádí v toluenu při teplotě mezi teplotou okolí a teplotou zpětného toku rozpouštědla, sloučenina obecného vzorce (XXVI)

22.07.98
- 147 -

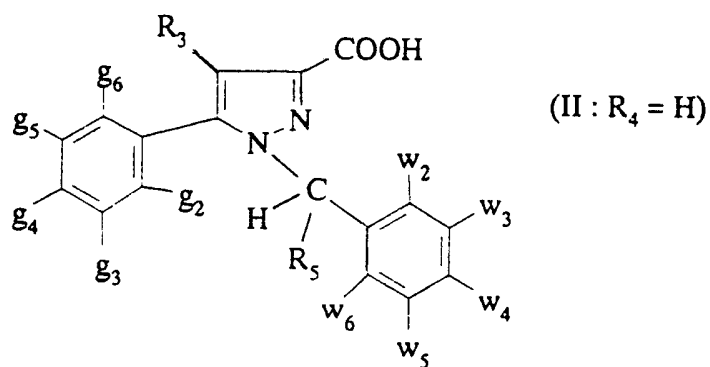


- nebo, pokud se reakce provádí v N, N-dimethylformamidu při teplotě v rozmezí mezi 0 °C a teplotou okolí, sloučenina obecného vzorce (XXVII)

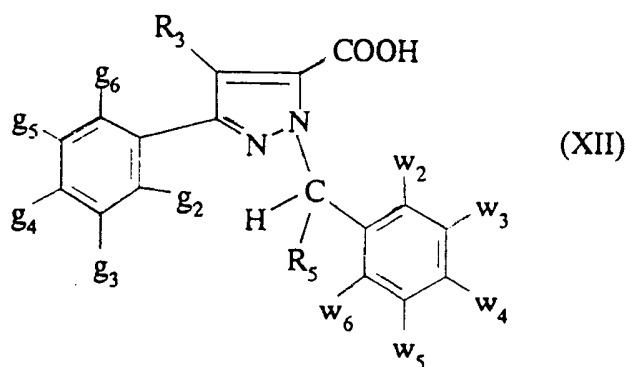


2) hydrolyzuje se v alkalickém prostředí buď sloučenina obecného vzorce (XXVI) nebo sloučenina obecného vzorce (XXVII), čímž se získá:

- buď sloučenina obecného vzorce (II: R₄=H)



- nebo sloučenina obecného vzorce (XII)



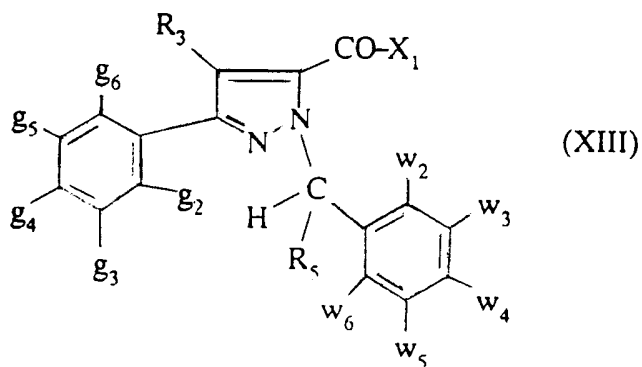
16. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (XIII) podle nároku 14 a jejich solí, **vyznačující se tím**, že se

1) působí na funkční derivát kyseliny obecného vzorce (XII) takový, jaký byl definován v nároku 15, sloučeninou obecného vzorce (XXIV)



ve kterém X_1 je takový, jako byl definován pro sloučeniny obecného vzorce (I) v nároku 1, čímž se získá sloučenina

obecného vzorce (XIII)



2) a takto získaná sloučenina se popřípadě přemění na jednu z jejích solí.

17. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 10 nebo 14 ve formě radioaktivně označené.

18. Farmaceutický prostředek, obsahující jako účinnou složku sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 10 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 18 ve formě jednotkové dávky, ve které je účinná složka smísena s alespoň jedním farmaceutickým excipientem.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, obsahující od 0,5 do 1000 mg účinné složky.

21. Farmaceutický prostředek podle nároku 20, obsahující od 2,5 do 250 mg účinné složky.

22.07.98
- 150 -

22. Použití sloučenin podle kteréhokoli z nároků 1 až 10 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu léčiv určených pro léčení potíží, ve kterých vystupují receptory CB₂.

23. Použití sloučenin podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, 14 nebo 17 jako farmakologických nástrojů.

Zastupuje: Dr. Miloš Všetečka