



C (45) Patenti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen
(51) Kvkl./Int.Cl.⁴ C 07 D 231/12

SUOMI-FINLAND

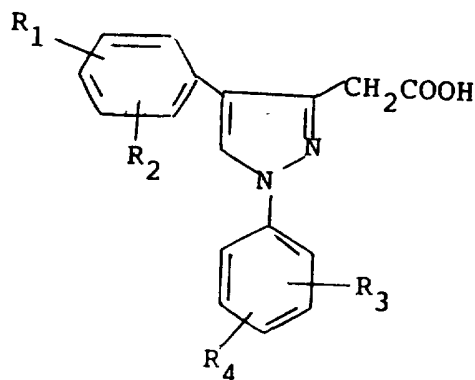
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patenttihakemus - Patentansökning	801639
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	21.05.80
(23)	Alkupaivä - Giltighetsdag	21.05.80
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.11.80
(44)	Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.88
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	21.05.79
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 2920941.4		

- (71) Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Helmut Biere, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä 1,4-difenyyl-3-pyratsolietikkahappojohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 1,4-difenyl-3-pyrazolättiksydraderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä 1,4-difenyyl-3-pyratsolietikkahappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



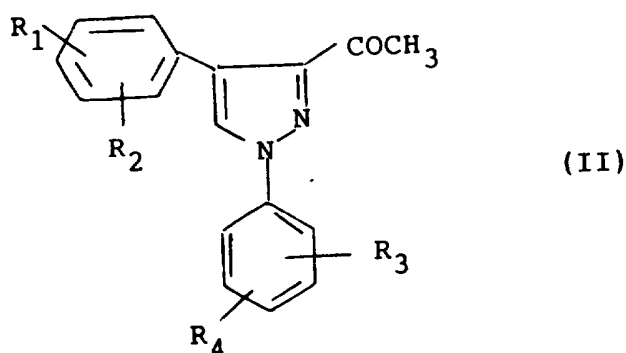
(I)

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat orto-, meta- tai para-asemassa olevia substituentteja ja ovat vetyatomi, halogeeniatomi, alkyyliryhmä, alkoksiryhmä tai trifluorimetyyliryhmä, sillä edellytyksellä, että vähintään yksi substituentista R_1 - R_4 on muu kuin vety.

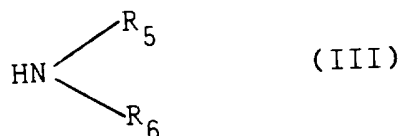
Yleisen kaavan I mukaiset pyratsolijohdannaiset ovat tunnettuja DE-hakemusjulkaisusta 2 633 992, mutta niiden valmistus tuntuksen menetelmien mukaisesti on hyvin työläs ja saadut saannot ovat usein epätydyttäviä.

Keksinnön mukaisen menetelmän avulla onnistutaan sitävastoin valmistamaan yleisen kaavan I mukaisia pyratsoli-johdannaisia yksinkertaisella synteisillä hyvillä saannoilla, ts. saannoilla, jotka on suurempia kuin kaksinkertaisia niihin saantoihin nähden, jotka saadaan, kun kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan DE-hakemusjulkaisun 2 633 992 mukaisella menetelmällä. Tämä on yllättävää, koska Wilgerodt-reaktiolla saadut saannot ovat usein epätydyttäviä (ks. Synthesis 1975, 358-375, erityisesti taulukot 7a, 12 ja 13).

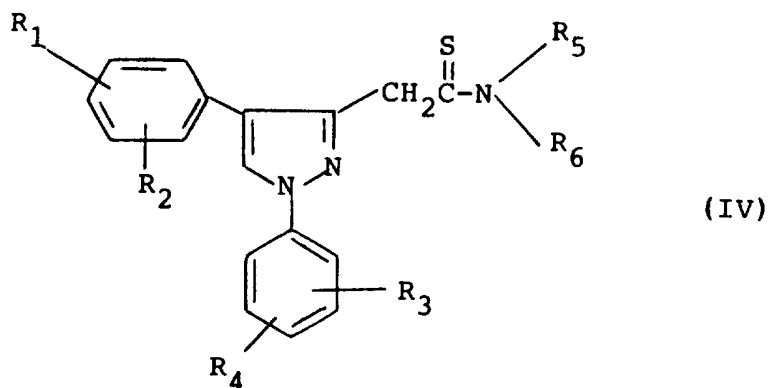
Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan sinänsä tunnetuissa olosuhteissa [Org. Reactions 3 (1946) 83-107; Angew. Chem. 70 (1958) 351-367 ja Synthesis (1975) 358-375] ja sille on tunnusomaisesti, että yhdiste, jolla on yleinen kaava II:



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan riikin ja amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava III



jossa R_5 ja R_6 yhdessä muodostavat tetrametyyleni-, pentametyyleni- tai etoksietyleeniryhmän tai R_5 ja R_6 ovat kumpikin toisistaan riippumatta alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava IV

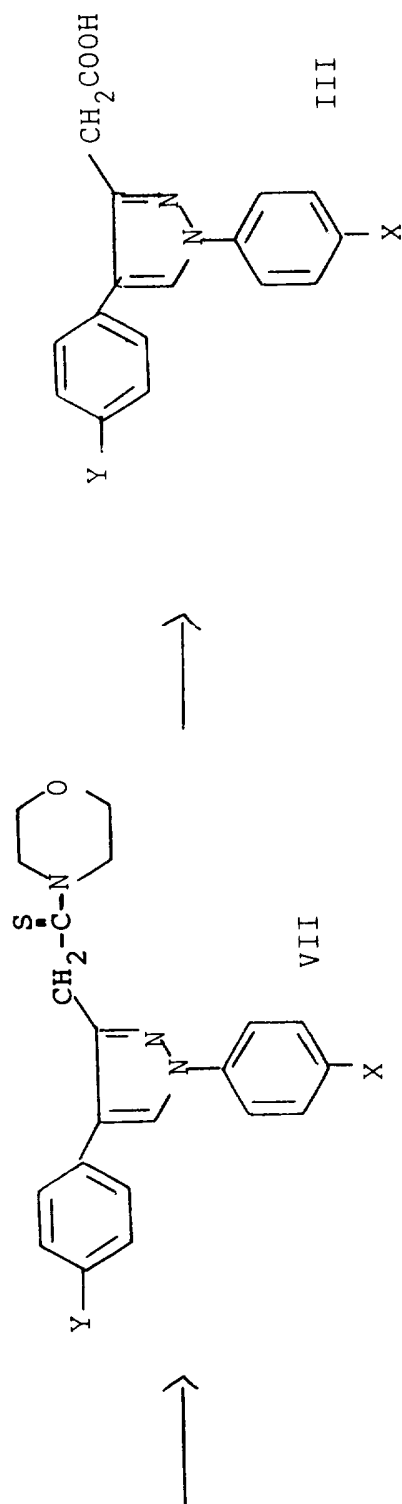
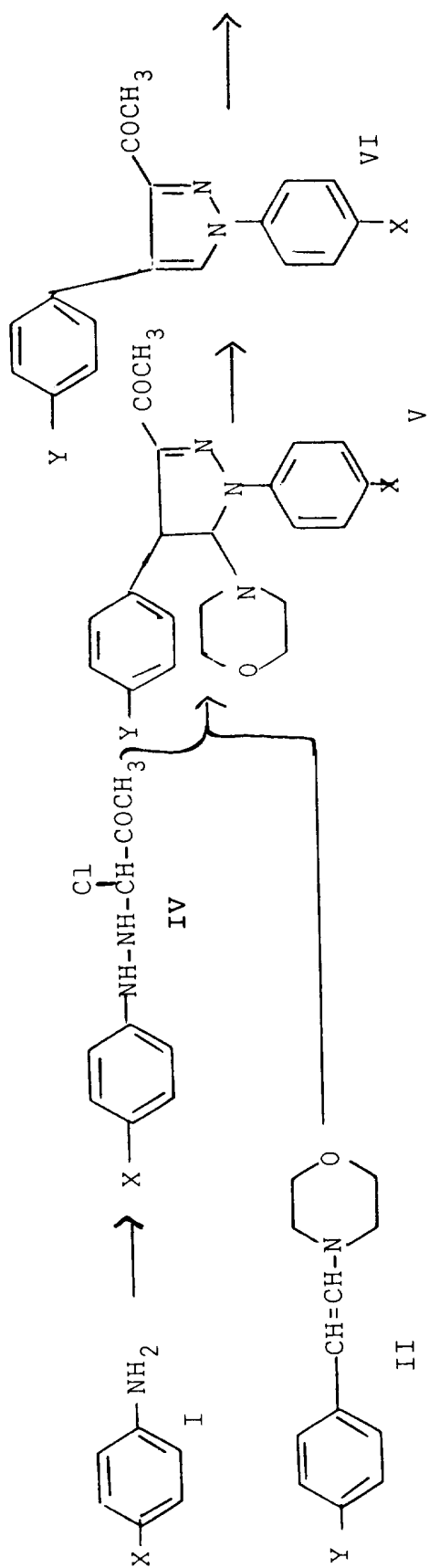


jossa R_1 - R_6 merkitsevät samaa kuin edellä, hydrolysoidaan hapoilla tai emäksillä.

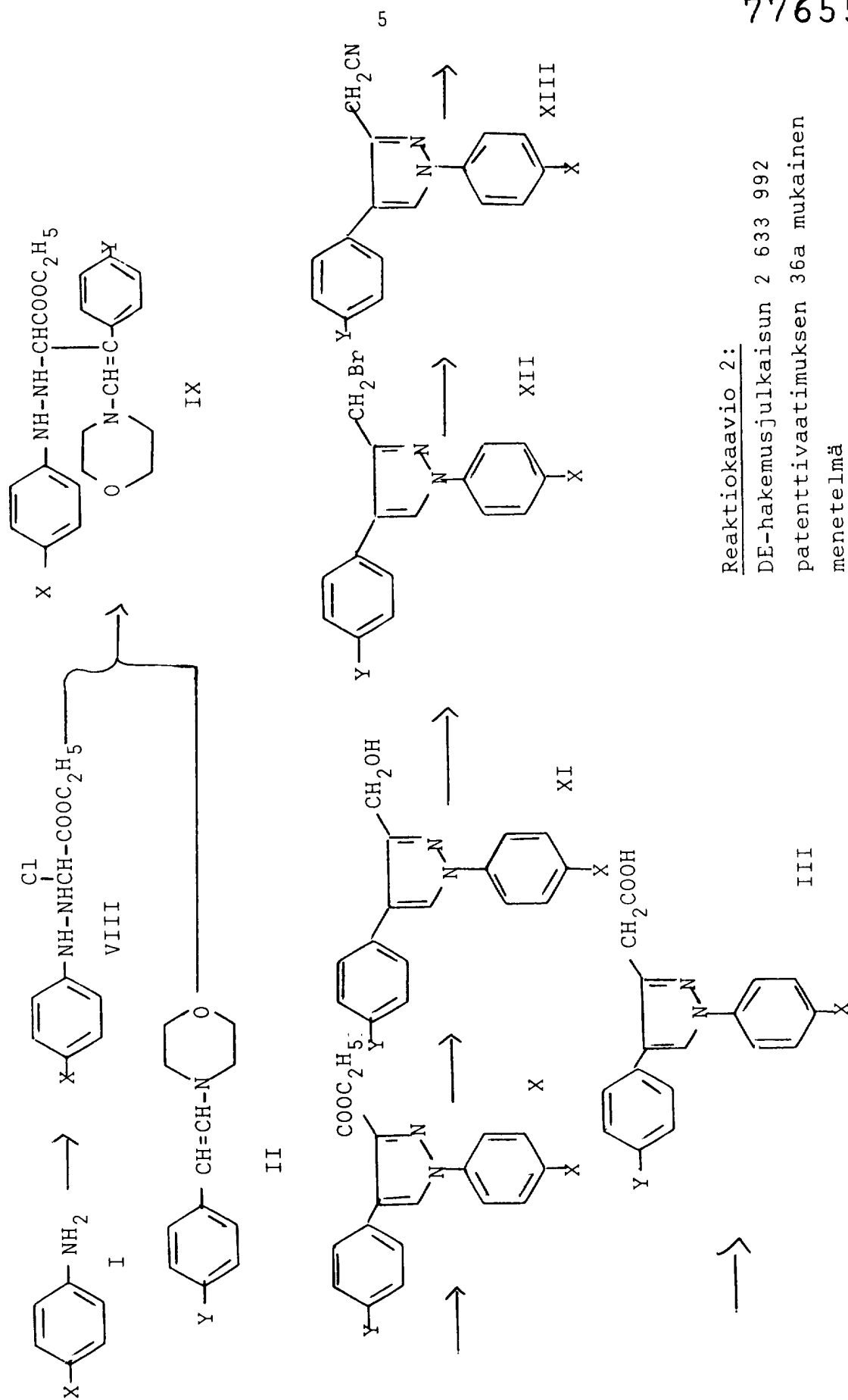
Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan primääristen tai sekundääristen amiinien läsnäollessa. Sopivia amiineja ovat esimerkiksi metyyliamiini, etyyliamiini, dimetyyliamiini, dietyyliamiini, dibutyliamiini, aniliini, α -, β - tai γ -pikoliini, piperidiini tai erityisesti morfoliini ja pyrrolidiini.

Keksinnön mukaisen menetelmän edullisuus DE-hakemusjulkaisusta 2 633 992 tunettuun menetelmään verrattuna ilmenee seuraavista reaktiokaavioista ja taulukoista. Taulukoissa 1 ja 2 esitetyt symbolit viittaavat vastaavasti reaktiokaavioihin 1 ja 2. Sekä keksinnön mukainen menetelmä että tunnettu vertailumenetelmä on sovellettu kolmelle yhdisteelle samoissa olosuhteissa. Vain yhdisteen II kondensaatiossa yhdisteellä IV tai VIII käytettiin halvempaa yhdistettä hieman ylimäärin.

Keksinnön mukaisen menetelmän yllättävän suuri saanto ei johdu pelkästään reaktiovaiheen VI - VII yllättävän suuresta saannosta, joka saanto on paljon suurempi kuin se keskimääräinen saanto, joka tiomorfolidin synteesille saadaan tavanomaisella menetelmällä (ks. Synthesis 1975, 358-375, erityisesti taulukot 7a, 12 ja 13), vaan esillä olevan keksinnön mukaisen menetelmän yllättävän hyvään saantoon vaikuttavat myös reaktiovaiheiden keskimääräistä paremmat saannot.



Reaktiokaavio 1:
Keksinnön mukainen menetelmä



Reaktiokaavio 2:

DE-hakemusjulkaisun 2 633 992

patenttivaatimuksen 36a mukainen

menetelmä

Taulukko 1

Saannot painoprosentteina keksinnön mukaisessa menetelmässä

	Yhdiste		
	Esim. 1	Esim. 2	Esim. 4
	X=F ; Y=Br	X=F ; Y=Cl	X=H ; Y=Cl
I → IV	173 %	173 %	183 %
IV → V	198 %	182 %	161 %
II → V	146 %	150 %	159 %
V → VI	75 %	76 %	67 %
VI → VII	108 %	114 %	117 %
VII → III	68 %	71 %	63 %
I → III	189 %	194 %	146 %
II → III	80 %	92 %	78 %
Saanto teoreettisesti (%)			
	X=F ; Y=Br	X=F ; Y=Cl	X=H ; Y=Cl
I → III	56 %	65 %	44 %
II → III	57 %	62 %	56 %
VI → VII	84,3 %	86,4 %	87 %

Taulukko 2

Saannot painoprosentteina DE-hakemusjulkaisun 2 633 992 mukaisessa menetelmässä

	Yhdiste		
	Esim. 1	Esim. 19	Esim. 12
	X=CH ₃ ; Y=H	X=F ; Y=Cl	X=H ; Y=Cl
I → VIII	192 %	204 %	213 %
VIII → IX	112 %	137 %	114 %
II → IX	146 %	132 %	132 %
IX → X	62 %	67 %	66 %
X → XI	71 %	69 %	68 %
XI → XII	109 %	110 %	103 %
XII → XIII	80 %	78 %	75 %
XIII → III	68 %	76 %	72 %
I → III	56 %	84 %	61 %
Saanto teoreettisesta (%)			
	X=CH ₃ ; Y=H	X=F ; Y=Cl	X=H ; Y=Cl
I → III	25 %	29 %	21 %
II → III	21 %	28 %	26 %

Seuraavat suoritusesimerkit valaisevat keksinnön mukaista menetelmää.

Esimerkki 1

a) 28,9 g 4-fluorianiliinia sekoitetaan 260 ml:n kanssa 15-%:sta kloorivetyhappoa ja 260 g:n kanssa jäitä, jäähdytetään -5°C :een ja diatsotoidaan 19,7 g:lla natriumnitriittiä 50 ml:ssa vettä. Jatkuvasti sekoittaen ja jäähdyttäen lisätään tiputtaen liuos, jossa on 38,4 g 3-kloori-2,4-pentaanidionia, 260 ml etanolia, 260 g jäävettä ja 350 g natriumasetaatti-hydraattia. Seosta sekoitetaan vielä 3 tuntia 0°C :ssa, laimennetaan sitten vedellä, jolloin aine kiteytyy. Kidejäännös kiteytetään uudelleen etanolista; saadaan 50 g 1-kloori-1-(4-fluorifenylihydratsono)-2-propanonia, jonka sulamispiste on 148°C .

b) Liuokseen, jossa on 19,6 g 4-bromibentsyyliyaniidia 100 ml:ssa tolueenia, lisätään tiputtaen -10°C :ssa typpi-atmosfäärissä 108 ml di-isobutyylialuminiumhydridin (Dibah) 20-%:sta liuosta tolueenissa ja sekoitetaan vielä 15 minuuttia. Senjälkeen kun varovasti on lisätty 35 ml etanolia lisätään 250 ml:n vettä kanssa n. 20 ml väkevää rikkihappoa (pH 2:een asti) ja sekoitetaan 15 minuuttia 0°C :ssa. Senjälkeen tolueenifaasi erotetaan, jälkiuutetaan vesipitoinen faasi tolueenilla, pestään yhdistetty tolueeniliuos vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen jälkeen lisätään 4-kloorifenyliasetaldehydin tolueeni-liuokseen 87 g morfoliinia ja väkevöidään tyhjössä hitaasti puoleen tilavuudestaan ja annetaan sitten seistä yli yön. Liuoksen haihduttamisen jälkeen jäännöstä sekoitetaan sykloheksaanin kanssa, jolloin tapahtuu kiteytyminen. Kiteet kiteytetään senjälkeen uudelleen di-isopropyylieetteristä; saadaan 12 g 4-(4-bromistyryyli)-morfoliinia, jonka sulamispiste on 142°C .

c) Liuokseen, jossa on 7,2 g 4-(4-bromistyryyli)-morfoliinia 30 ml:ssa kloroformia, lisätään peräkkäin 2,7 g trietyyliamiinia ja liuos, jossa on 5,3 g 1-kloori-1-(4-fluorifenylihydratsono)-2-propanonia 30 ml:ssa kloroformia, ja sekoitetaan

huoneen lämpötilassa yli yön (vaihtoehtoisesti voidaan keittää 4 tuntia palautusjäähdyttären). Pesemisen jälkeen 2N kloorivetyhapolla, natriumvetykarbonaatti-liuoksella ja vedellä kloroformifaasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Heksaanista (sykloheksaanista) kiteytetty jäännös (10,5 g) voidaan joko käsitellä valmiiksi tai kiteyttää uudelleen vielä kerran etanolista; saadaan 3-asetyyli-4-(4-bromifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-5-morfoliini-4,5-dihydropyratsoli, jonka sulamispiste on 148°C.

d) Liuosta, jossa on 10 g edellä mainittua dihydropyratsolia 110 ml:ssa dioksaania, keitetään palautusjäähdyttären 30 ml:n kanssa 2N kloorivetyhappoa 60-90 minuuttia. Senjälkeen haihdutetaan tyhjössä, kootaan jäännös etyyliasetaattiin, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kiteytetään metanolista ja saadaan 7,5 g 3-asetyyli-4-(4-bromifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-pyratsolia, jonka sulamispiste on 185°C.

e) Seosta, jossa on 7,2 g 3-asetyyli-pyratsoli-johdannaista ja 0,84 g rikkiä 9 ml:ssa morfoliinia kuumennetaan 3-4 tuntia 135°C:ssa, kaadetaan senjälkeen 150 ml:aan jäävettä ja sekoitetaan hyvin. Imusuodatettu sakka kiteytetään etyyliasetaatista ja dioksaanista; saadaan 7,8 g 4-(4-(4-bromifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli-tioasetyyli)-morfoliinia, jonka sulamispiste on 211°C.

f) Seokseen, jossa on 7,4 g esimerkin le mukaisesti valmistettua tioasetyyli-morfoliini-johdannaista 20 ml:ssa dimetyyli-sulfoksidia, lisätään 6,4 g natriumhydroksidia 30 ml:ssa vettä ja kuumennetaan 5 tuntia palautusjäähdyttären. Jääveteen kaatamisen jälkeen kiteytyy natriumsuola; se imusuodatetaan, pestään metyleenikloridilla ja suspendoidaan 2 N kloorivetyhappoon. Saadaan 5 g 4-(4-bromifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsoli-etikkahappoa, jonka sulamispiste on 175°C. Saanto 73 % kaavan II mukaisesta välituotteesta laskettuna.

Esimerkki 2

Yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa saadaan 4-(4-kloori-fenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsoli-etikkahappo, jonka sulamispiste on 148°C (etanoli/vesi). Saanto 81 % (II $\rightarrow$ I).

Käytetyt välituotteet ovat:

4-(klooristyyryyli)-morfoliini, sulamispiste 102°C (di-isopropyylietteri) (valmistettu yhdenmukaisesti esimerkin 1b kanssa 4-klooribentsyyli-syanidista)

3-asetyyli-4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-5-morfoliini-4,5-dihydropyratsoli, sulamispiste 137°C (etanoli)

3-asetyyli-4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-pyratsoli, sulamispiste 181°C (isopropyylialkoholi)

4-[4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli-tioasetyyli]morfoliini, sulamispiste 213°C (dioksaani)

4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsoli-etikkahappo, natriumsuola, sulamispiste 299°C (vesi).

3-asetyyli-4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-pyratso-lin valmistus voi tapahtua myös yhdenmukaisesti esimerkin 1c kanssa Δ -dimetyyliamino-4-klooristyreeneistä ja 1-kloori-1-(4-fluorifenyylihydratsono)-propan-2-onista.

Lähtöaine Δ -dimetyyliamino-4-klooristyreeni saadaan seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa on 8 g 4-klooribentsyylikloridia 50 ml:ssa etetteriä, lisätään tiputtaen 1,5 g:aan magnesium-lastuja (argon-atmosfäärissä) ja sekoitetaan 30 minuuttia. Sen jälkeen liuos jäädytetään -15°C :seen ja lisätään tiputtaen 11 g puhdasta di-metyyli-formamidia ja 30 ml tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia -15°C :ssa, haihdutetaan sitten varovasti tyhjiössä ja lisätään 50 ml 2 N ammoniumkloridiliuosta sekä etyyli-asetaatia. Orgaaninen jäännös kiteytetään metanolista; saa-daan 5 g Δ -dimetyyliamino-4-klooristyreeniä, jonka sulamispis-te on 77°C .

Esimerkki 3

Yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa saadaan 1,4-bis(4-kloorifenyyli)-3-pyratsoli-1-etikkahappo, jonka sulamispiste on 184°C (tolueeni). Saanto 76 % kaavan II mukaisesta välituotteesta laskettuna.

Käytetyt välituotteet ovat:

1-kloori-1-(4-kloorifenyylihydratsono)-2-propanoni, sulamispiste 175°C (etanoli)

(valmistettu yhdenmukaisesti esimerkin 1a kanssa 4-kloorianiliinista)

3-asetyyli-1,4-bis(4-kloorifenyyli)-pyratsoli, sulamispiste 190°C (dioksaani) (kaava II)

4-[1,4-bis(4-kloorifenyyli)-3-pyratsolyyli-tioasetyyli]-7-morfoliini, sulamispiste 204°C (dioksaani).

Esimerkki 4

Yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa saadaan 4-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-3-pyratsoli-etikkahappo, jonka sulamispiste on 169°C (tolueeni). Saanto 74 % (II → I).

Käytetyt välituotteet ovat:

1-kloori-1-fenyylihydratsono-2-propanoni, sulamispiste 136°C (etanoli)

3-asetyyli-4-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-pyratsoli, sulamispiste 101°C (metanoli)

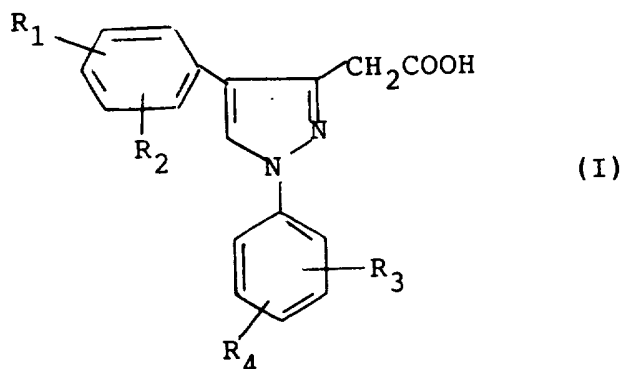
4-[4-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-3-pyratsolyylitioasetyyli]-7-morfoliini, sulamispiste 205°C (dioksaani).

Esimerkki 5

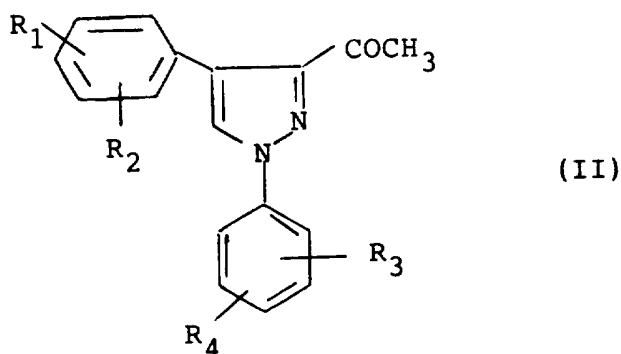
Yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa valmistetaan 1,4-bis(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolietikkahappo (sulamispiste 116°C tetra-kloorimetaanista). Saanto 78 % kaavan II mukaisesta välituotteesta laskettuna.

Patenttivaatimus

Menetelmä 1,4-difenyyli-3-pyratsolietikkahappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I:



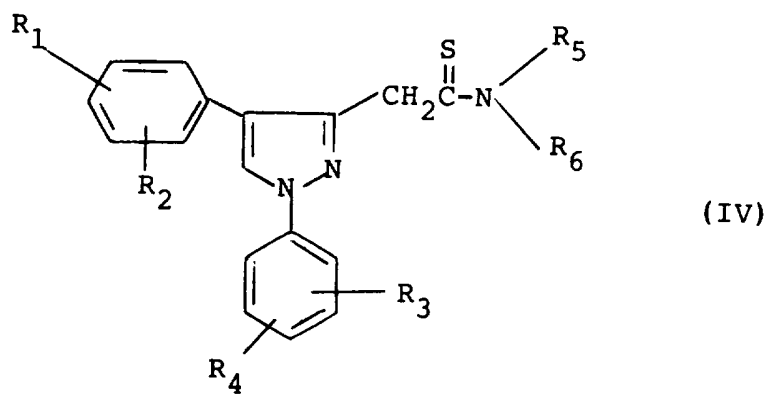
jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat orto-, meta- tai para-asemassa olevia substituentteja ja ovat vetyatomi, halogeeniatomi, alkyyliryhmä, alkoksiryhmä tai trifluorimetyyliryhmä, sillä edellytyksellä, että vähintään yksi substitueista R_1 - R_4 on muu kuin vety, t u n - n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on yleinen kaava II:



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan riikin ja amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava III:



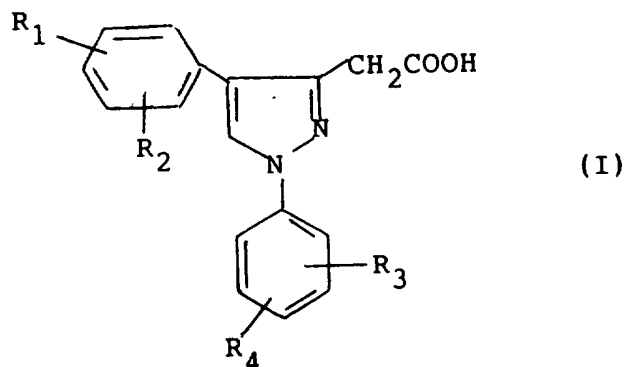
jossa R_5 ja R_6 yhdessä muodostavat tetrametyyleeni-, pentametyyleeni- tai etoksietyleeniryhmän tai R_5 ja R_6 ovat kumpikin toisistaan riippumatta alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava IV:



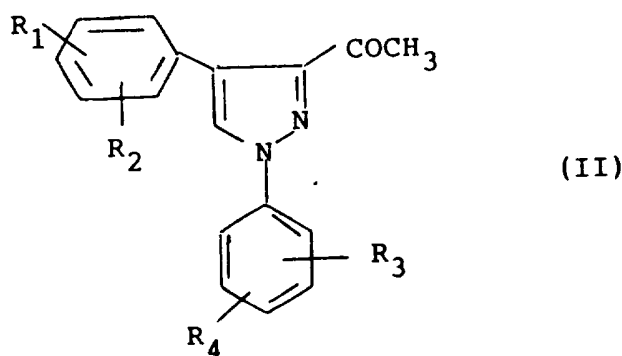
jossa R_1 - R_6 merkitsevät samaa kuin edellä, hydrolysoidaan hapoilla tai emäksillä.

Patentkrav

Förfarande för framställning av 1,4-difenyl-3-pyrazolättiksyra-derivat med den allmänna formeln I:



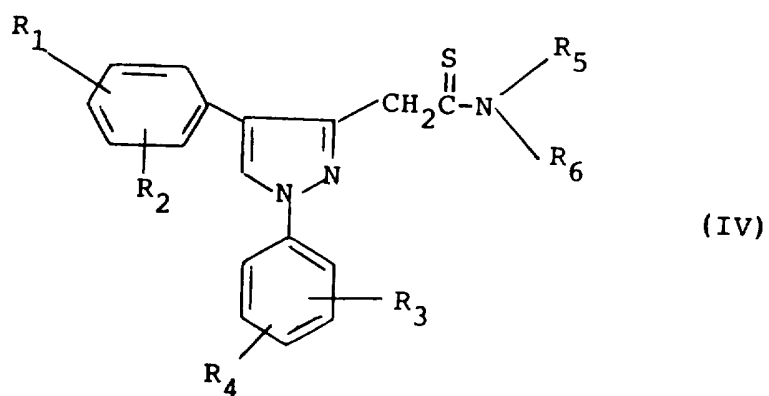
vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är substituenten i orto-, meta- eller para-ställning och är en väteatom, en halogenatom, en alkylgrupp, en alkoxygrupp eller en trifluormetylgrupp, med det förbehållet, att minst en av substituenterna R_1 - R_4 är annat än väte, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln II:



vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar samma som ovan, omsätts med sva-vel och en amin med den allmänna formeln III:



vari R_5 och R_6 tillsammans bildar en tetrametylen-, en pentametylen- eller en etoxyetylengrupp eller R_5 och R_6 vardera oberoende av varandra är en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, och den erhållna föreningen med den allmänna formeln IV:



vari R_1 - R_6 betecknar samma som ovan, hydrolyseras med syror eller baser.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 312 256 (p. 3-5), 2 633 992.