



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 217 515 A1

3(51) C 07 D 231/34

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 253 275 1

(22) 21.07.83

(44) 16.01.85

(71) Martin-Luther-Universität, 4010 Halle, Universitätsplatz 10, DD

(72) Schneider, Rudolf, Dr.; Büge, Axel, Dr. Dipl.-Chem.; Hirschelmann, Rolf, Dr., DD

(54) Verfahren zur Herstellung fluorierter Derivate des Phenylbutazons

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fluorierter Derivate des Phenylbutazons gemäß der allgemeinen Formel I, worin $R_1 = R_2 = o-, m-, p\text{-Fluor}$ oder $R_1 = o-, m-, p\text{-Fluor}$ und $R_2 = \text{Wasserstoff}$ bedeuten. Diese Verbindungen sind potentielle Pharmaka mit vorwiegend antiphlogistischer, aber auch analgetischer, antipyretischer und thrombozytenaggregationshemmender Wirkung. Ziel der Erfindung ist es, länger und stärker antiphlogistisch wirkende Verbindungen zu erhalten. Zu diesem Zweck setzt man n-Butylmalonsäurediethylester mit N¹,N²-Diarylhydrazinen der allgemeinen Formel II, worin R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie in Formel I besitzen, zu den Pyrazolidindion-Derivaten der allgemeinen Formel I um, worin R_1 und R_2 die oben angeführte Bedeutung haben.

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung fluorierter Derivate des Phenylbutazons

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fluorsubstituierter Derivate des Phenylbutazons gemäß der allgemeinen Formel I, worin

$R_1 = R_2 = o-, m-, p\text{-Fluor}$ oder

$R_1 = o-, m-, p\text{-Fluor}$ und $R_2 = \text{Wasserstoff}$ bedeuten.

Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka mit antiphlogistischer, analgetischer, antipyretischer und thrombozytenaggregationshemmender Wirkung dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin $R_1 = R_2 = o-, m\text{-Fluor}$ oder $R_1 = o-, m-, p\text{-Fluor}$ und $R_2 = \text{Wasserstoff}$ bedeuten, sind bisher nicht bekannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin $R_1 = R_2 = p\text{-Fluor}$ bedeutet, wird durch Erhitzen von Malonsäurediethylester, n-Butylbromid und N^1, N^2 -Bis(4-fluorphenyl)-hydrazin unter Zusatz von Natriumiodid und Natriumethylat-Lösung hergestellt. Die Ausbeute ist mit 41,5 % angegeben. Bei diesem Verfahren macht es sich notwendig, das chemisch sehr ähnliche Nebenprodukt

1,2-Bis(4-fluorphenyl)-pyrazolidin-3,5-dion aus dem Produktgemisch abzutrennen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, mit der Darstellung fluorierter Derivate des Phenylbutazons verlängert und stärker anti-phlogistisch wirkende Verbindungen zu erhalten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, fluorierte Derivate des Phenylbutazons gemäß der allgemeinen Formel I herzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man n-Butylmalonsäurediethylester und N¹, N²-Diarylhydrazine der allgemeinen Formel II, worin

R₁ = R₂ = o-, m-, p-Fluor oder

R₁ = o-, m-, p-Fluor, R₂ = Wasserstoff bedeuten,

in einer Inertgasatmosphäre unter Zugabe von Natrium-ethylat-Lösung zu den Pyrazolidindion-Derivaten der allgemeinen Formel I, worin

R₁ = R₂ = o-, m-, p-Fluor oder

R₁ = o-, m-, p-Fluor und R₂ = Wasserstoff bedeuten, cyclisiert.

Die Verbindungen fallen als Natriumsalze an und werden nach dem Ansäuern als freie Säuren isoliert.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll nachstehend an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

Darstellung von 4-Butyl-1-(3-fluorphenyl)-2-phenyl-
pyrazolidin-3,5-dion

Die Reaktion wird unter einer Stickstoffatmosphäre
ausgeführt.

Zu 2,5 g (0,012 mol) N¹(3-Fluorphenyl)-N²-phenyl-
hydrazin und 2,6 g (0,012 mol) n-Butylmalonsäurediethyl-
ester wird bei einer Temperatur von 80 °C eine Lösung von
0,55 g (0,024 mol) Natrium in 20 ml absolutem Ethanol
innerhalb 1 Std. zugetropft. Man erhitzt danach langsam
auf 110 °C, so daß der Alkohol abdestilliert, und führt
die Reaktion 15 Std. bei dieser Temperatur. Nach dem
Abkühlen löst man den Rückstand in Wasser, wäscht mit
Ether und fällt das Produkt durch Ansäuern mit verdünnter
Salzsäure aus.

Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 57 % d. Th.

Schmelzpunkt: 93-94 °C

C₁₉H₁₉FN₂O₂

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung fluorierter Derivate des Phenylbutazons gemäß der allgemeinen Formel I, worin

$R_1 = R_2 = o-, m-, p\text{-Fluor}$ oder

$R_1 = o-, m-, p\text{-Fluor}$ und $R_2 = \text{Wasserstoff}$

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß n-Butylmalonsäurediethylester und N^1, N^2 -Diarylhydrazine der allgemeinen Formel II, worin

R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie in Formel I besitzen,

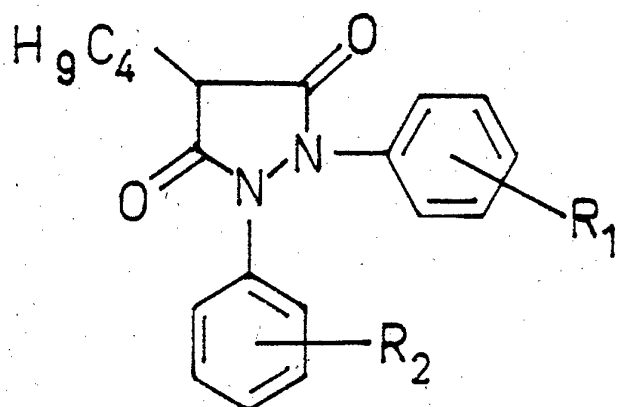
in einer Inertgasatmosphäre unter Zugabe von Natrium-

ethylat-Lösung zu den Pyrazolidindion-Derivaten der allge-

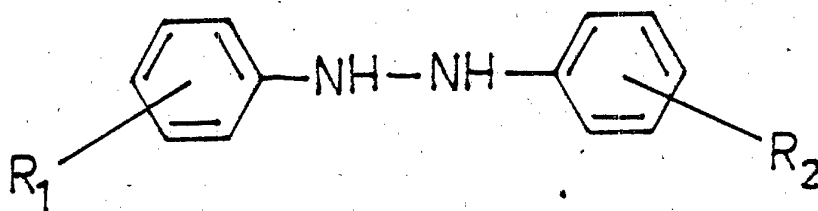
meinen Formel I cyclisiert werden, worin R^1 und R^2 die

oben aufgeführte Bedeutung besitzen.

Hierzu 1 Blatt Formeln.



I



II