



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8001349**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Nieuwe mercaptoacyldihydropyrazolderivaten, werkwijze voor de bereiding daarvan, farmaceutische preparaten die deze bevatten, alsmede werkwijze voor het behandelen van zoogdieren.**

⑤1 Int.Cl³: C07D231/06, A61K31/415.

⑦1 Aanvrager: E.R. Squibb & Sons, Inc. te Princeton, New Jersey, Ver.St.v.Am.

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8001349.

②2 Ingediend 6 maart 1980.

③2 Voorrang vanaf 8 maart 1979.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 18548 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 10 september 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe mercaptoacyldihydropyrazoolderivaten, werkwijze voor de bereiding daarvan, farmaceutische preparaten die deze bevatten, alsmede werkwijze voor het behandelen van zoogdieren.

Verbindingen van formule 1 en basische zouten daarvan hebben hypotensieve activiteit. In formule 1 en in de gehele onderhavige aanvraag hebben de symbolen de volgende betekenis.

5 R_1 is waterstof, alkyl, aryl, aralkyl of een groep van formule 2, waarin R_5 alkyl of aryl is; R_2 is waterstof of alkyl; R_3 is aryl; R_4 is waterstof, alkyl of arylalkyl en n is 0, 1 of 2.

10 De term "aryl", zoals gebruikt in de onderhavige aanvraag, hetzij op zichzelf hetzij als deel van een grotere groep, heeft betrekking op fenyl of fenyl gesubstitueerd met één, twee of drie halogeen-, alkyl-, alkoxy-, hydroxy-, nitro-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, trifluormethyl-, cyaan- of carboxyl-
15 arylgroep. De term "alkyl", als gebruikt in de onderhavige aanvraag, hetzij op zichzelf hetzij als deel van een grotere groep, heeft betrekking op de groepen met 1 tot 8 koolstofatomen, Alkylgroepen met 1 tot 3 koolstofatomen verdienen de voorkeur.

20 De term "alkoxy", zoals gebruikt in de onderhavige aanvraag, hetzij op zichzelf hetzij als deel van een grotere groep, heeft betrekking op groepen met 1 tot 8 koolstofatomen. Alkoxygroepen met 1 tot 3 koolstofatomen verdienen de voorkeur.

25 De term "halogeen", zoals gebruikt in onderhavige aanvraag, hetzij op zichzelf hetzij als deel van een grotere groep, heeft betrekking op fluor, chbor, broom en jood. De

voorkeur verdienende halogeengroepen zijn chloor en broom.

De verbindingen van formule 1 zijn bruikbaar als hypotensieve middelen. Ze inhibiteren de omzetting van het decapeptide angiotensine I in angiotensine II en zijn derhalve
 5 bruikbaar bij het verminderen of verlichten van met angiotensine verbandhoudende hypertensie. De werking van het enzyme renine op angiotensinogeen, een pseudoglobuline in bloedplasma, produceert angiotensine I. Angiotensine I wordt door angiotensine omzettend
 10 enzyme (ACE) omgezet in angiotensine II. Dit laatste is een actieve pressorsubstantie welke is geïmpliceerd als veroorzaker van diverse vormen van hypertensie bij diverse zoogdiersoorten, bijvoorbeeld ratten en honden. De verbindingen volgens de uitvinding komen tussen beide in de angiotensinogeen $\rightarrow$ (renine) $\rightarrow$ angiotensine I $\rightarrow$ (ACE) $\rightarrow$ angiotensine II sequentie door het angiotensine-omzettende enzyme
 15 te inhibiteren en de vorming van de pressorsubstantie angiotensine II te reduceren of te elimineren. Derhalve wordt door toediening van een preparaat dat een of meer verbindingen van formule 1 bevat angiotensine-afhankelijke hypertensie bij de soorten zoogdieren die daaraan lijden opheffen. Een enkele dosering of, bij voorkeur
 20 2 tot 4 gedeelde dagelijkse doseringen, verschaft op basis van ongeveer 0,1 tot 100 mg per kg lichaamsgewicht per dag, bij voorkeur ongeveer 1 tot 50 mg per kg lichaamsgewicht per dag is geschikt om de bloeddruk te verminderen. De stof wordt bij voorkeur oraal toegediend, maar parenterale routes, zoals de subcutane, de intramusculaire, de intraveneuze of de intraperitoneale route, kunnen
 25 ook worden toegepast.

De verbindingen van formule 1 kunnen worden samengesteld voor gebruik bij het verminderen van de bloeddruk in preparaten, zoals tabletten, capsules of elixirs voor orale toediening of in steriele oplossingen of suspensies voor parenterale
 30 toediening. Ongeveer 10 tot 500 mg van een verbinding of mengsel van verbindingen van formule 1 wordt samengesteld met een fysiologisch aanvaardbare drager, aanlengmiddel, bindmiddel, conserveermiddel, stabiliseermiddel, smaakstof, enz., in een eenheidsdoseringsvorm zoals verlangd door de aanvaarde farmaceutische praktijk. De
 35 hoeveelheid actieve stof in deze samenstellingen of preparaten is

zodanig dat een geschikte dosering in het aangegeven traject wordt verkregen.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden bereid door acyleren van een 4,5-dihydro-3-aryl-1H-pyrazool-5-carbonzuur van formule 4 met een mercapto-alkaanzuur van formule 5, waarin R_1' alkyl, aryl, aralkyl of een groep van formule 3 of 6 is ter verkrijging van de overeenkomstige produkten van formule 1 waarin R_1 geen waterstof is, dat wil zeggen verbindingen van formule 7. Het mercaptoalkaanzuur van formule 5 laat men gewoonlijk reageren in de vorm van het zuurchloride of zuurbromide ervan en de reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een twee-fase-oplosmiddelsysteem, zoals water/ether of water/ethylacetat, in aanwezigheid van een base, zoals een alkalimetaalhydroxyde of een alkalimetaalcarbonaat. Ofschoon de reactie-omstandigheden niet kritisch zijn zullen betere opbrengsten worden verkregen indien de reactie binnen de volgende parameters wordt uitgevoerd. De verhouding van pyrazoolderivaat van formule 4 tot mercaptoacylhalogenide van formule 5 zal bij voorkeur binnen het traject van 1:1 tot 1:2 zijn, liefst binnen het traject van 1:1 tot 1:1,2. De temperatuur van de reactie wordt bijvoorkeur gehouden op ongeveer 0 tot 25°C, liefst 0 tot 5°C. Extra base dient te worden toegevoegd zoals nodig om de pH van het reactiemengsel te houden tussen ongeveer 7,0 en 8,5.

Alternatief kan een verbinding van formule 7 worden verkregen door een 4,5-dihydro-3-aryl-1H-pyrazool-5-carbonzuur van formule 4 te laten reageren met een gemengd anhydride in plaats van het mercaptoacylhalogenide van formule 5, of met het zuur van formule 5 zelf in aanwezigheid van een koppelingsmiddel.

De verbindingen van formule 1 waarin R_1 en R_4 beide waterstof zijn kunnen worden bereid door deacylering van de overeenkomstige verbindingen van formule 7, waarin R_1' een groep van formule 3 of 6 is. Hydrolyse van de thioacylgroep kan worden verwezenlijkt door behandeling met waterige base, bijvoorbeeld ammoniumhydroxyde of een alkalimetaalhydroxyde.

De verbindingen van formule 1 waarin R_4

alkyl of arylalkyl is kunnen worden verkregen door het overeenkom-
stige zuur van formule 1 te laten reageren met de geëigende diazo-
alkaan of met de geëigende alcohol in aanwezigheid van een dehydra-
terend middel, zoals dicyclohexylcarbodiïmide. Alternatief kan een
5 zuur van formule 1 eerst worden omgezet in een zuur halogenide en
vervolgens kan men dit zuurhalogenide laten reageren met de geëigen-
de alcohol in aanwezigheid van een zuuracceptor, bijvoorbeeld in
een organische base, zoals triethylamine.

De verbindingen volgens de uitvinding vor-
10 men basische zouten met diverse anorganische en organische basen
welke eveneens binnen het kader van de uitvinding vallen. Zulke
zouten omvatten ammoniumzouten, alkalimetaalzouten, zoals natrium-
en kaliumzouten (welke de voorkeur verdienen), aardalkalimetaal-
zouten, zoals de calcium- en magnesiumzouten, zouten met organische
15 basen, bijvoorbeeld dicyclohexylaminezout, benzthinezout, N-methyl-
D-glucaminezout, hydrabaminezout, zouten met aminozuren, zoals
arginine, lysine en dergelijke. De niet-toxische, fysiologisch
aanvaardbare zouten verdienen de voorkeur, ofschoon andere zouten
ook bruikbaar zijn, bijvoorbeeld bij het isoleren of zuiveren van
20 het produkt.

De 4,5-dihydro-3-aryl-1H-pyrazool-5-carbon-
zuren van formule 4 kunnen worden bereid onder toepassing van de
procedure beschreven in Ann. Pharm. Fr., 36, 67 (1978). Zoals daar-
in beschreven kan een aroylacrylzuurderivaat worden behandeld met
25 één equivalent van zowel hydrazine als kaliumhydroxyde in waterige
ethanol onder terugvloeiing gedurende 2 uren, gevolgd door aanzuring
ter verkrijging van een uitgangsverbinding van formule 4.

De mercaptoacylhalogenidederivaten van
formule 5 worden bereid door op zichzelf bekende methoden; zie
30 bijvoorbeeld Arkiv. Kimi. Mineral. Geol., 14A (7), 1940; J.Chem.Soc.
2016 (1970); J.A.C.S., 69, 2328 (1947); en J.A.C.S. 69, 2334 (1947).

De verbindingen van formule 1 bevatten elk
tenminste één asymmetrisch koolstofatoom en bestaan derhalve in
stereo-isomere vormen of in racemische mengsels daarvan. De hierboven
35 beschreven synthese kan gebruik makend van het racemaat of van een
van de enantiomeren als uitgangsmateriaal. Wanneer het racemische

uitgangsmateriaal wordt gebruikt in de syntheseprocedure kunnen de stereoisomeren verkregen in het produkt worden gescheiden door conventionele fractionele kristallisatie van het gevormde diastereomere zoutmengsel, bijvoorbeeld met een optisch actief amine. Ge-
 5 theoretiseerd wordt dat de activiteit van de racemische produkten voor het grootste deel is toe te schrijven aan het L-isomeer met betrekking tot de koolstof van het aminozuur, en dit isomeer verdient derhalve de voorkeur.

De volgende voorbeelden zijn specifieke
 10 uitvoeringsvormen van de uitvinding.

Voorbeeld I

DL-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl/-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

A) 4,5-dihydro-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

15 Een mengsel van 10,0 g 3-benzoylacrylzuur, 1,8 g hydrazine en 3,7 g kaliumhydroxyde in 30 ml waterige ethanol (1:1) wordt geroerd en verwarmd onder terugvloeiing gedurende 2 uren. De gekoelde oplossing wordt behandeld met 5 ml geconcentreerd zout-
 20 180-182°C. Dit materiaal wordt opgelost in 40 ml warm dimethylformamide en behandeld met 140 ml methanol om 3,9 g van de titelverbinding te kristalliseren, smeltpunt 199-201°C.

Analyse:

Berekend voor $C_{10}H_{10}N_2O_2$: C 63,14, H 5,29, N 14,73 %

25 Gevonden : C 63,06, H 5,40, N 14,71 %.

B) DL-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl/-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Een suspensie van 8,0 g 4,5-dihydro-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur in 200 ml gedestilleerd water wordt
 30 langzaam behandeld met 2,6 g natriumcarbonaat. De oplossing wordt gelaagd met 50 ml ethylacetaat, gekoeld tot 5°C en behandeld met 7,0 g 3-(acetylthio)propionylchloride in 10 ml ethylacetaat. De pH van het reactiemengsel wordt gehouden op 7,5 tot 8,0 door toevoeging van geconcentreerde natriumcarbonaatoplossing. Het mengsel
 35 wordt geroerd bij kamertemperatuur gedurende 30 minuten. De ethylacetaatlaag wordt vervolgens afgegoten en de waterige laag wordt

tweemaal gewassen met vers ethylacetaat. Gebruikmakend van 6N zoutzuur wordt de pH van de waterige laag bijgesteld tot 2,5 en vervolgens wordt zij geëxtraheerd met twee porties van 100 ml ethylacetaat. De gecombineerde extracten worden gedroogd boven
 5 magnesiumsulfaat en geconcentreerd tot een punt waarop precipitatie begint. Koeling levert 10,6 g van de titelverbinding op, smeltpunt 137-139°C.

Analyse:

Berekend voor $C_{15}H_{16}N_2O_4S$: C 56,23, H 5,03, N 8,74, S 10,00 %
 10 Gevonden : C 56,20, H 5,18, N 8,68, S 9,90 %.

Voorbeeld II

DL-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

DL-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxo-
 15 propyl-/3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur (6,0 g) wordt behandeld in een argonatmosfeer met 40 ml van een koude oplossing van 6,5 N ammoniumhydroxyde. Na 30 minuten bij kamertemperatuur wordt de oplossing gewassen met ethylacetaat, behandeld met geconcentreerd zoutzuur tot pH 2,5 en geëxtraheerd met ethylacetaat. Het extract
 20 wordt gedroogd boven magnesiumsulfaat en geconcentreerd onder vacuum tot een olie. Tritureren van de olie met ether levert 3,6 g van de titelverbinding op, smeltpunt 118-120°C.

Analyse:

Berekend voor $C_{13}H_{14}N_2O_3S$: C 56,09, H 5,06, N 10,06, S 11,51 %
 25 Gevonden : C 55,82, N 5,23, N 10,04, S 11,45 %.

Voorbeeld III

DL-3-(4-chloorfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

A) 4-(4-chloorfenyl)-4-oxo-2-buteenzuur

30 Een mengsel van 30,0 g chlooracetofenon en 18,0 g glyoxylzuurhydraat wordt verwarmd onder roeren in een oliebad bij 165 tot 170°C gedurende 40 minuten. Het gekoelde mengsel wordt getrittureerd met acetonitril ter verschaffing van 17,4 g produkt, smeltpunt 158-160°C.

35 B) 3-(4-chloorfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Aan een oplossing van 20,0 g 4-(4-chloor-

fenyl)-4-oxo-2-buteenzuur in 200 ml methanol die 6,4 g kaliumhydroxyde bevat wordt 4,0 g watervrij hydrazine toegevoegd. Na verwarming bij terugvloei-temperatuur gedurende 3 uren wordt de oplossing geconcentreerd tot de helft van het volume en wordt 50 ml water
 5 toegevoegd. De pH wordt bijgesteld tot 2,0 met 25 ml 6N zoutzuur, ter verschaffing van 16,9 g van een neerslag, smeltpunt 148-150°C. Herkristallisatie uit ethanol (heet gefiltreerd om onoplosbaar materiaal te verwijderen) geeft 7,8 g produkt, smeltpunt 151-153°C.
 C) DL-3-(4-chloorfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl/-
 10 1H-pyrazool-5-carbonzuur

Gebruikmakend van de procedure beschreven in voorbeeld I B, maar uitgaande van 8,1 g 3-(4-chloorfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazool-5-carbonzuur en 6,0 g 3-(acetylthio)propionylchloride wordt 10,0 g produkt verkregen, smeltpunt 151-153°C, ge-
 15 herkristalliseerd uit acetonitril.

Voorbeeld IV

D,L-3-(4-chloorfenyl)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Gebruikmakend van de procedure beschreven in voorbeeld II, maar uitgaande van 5,0 g D,L-3-(4-chloorfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl/-1H-pyrazool-5-carbonzuur wordt 2,9 g produkt verkregen, smeltpunt 178-180°C, geherkristalliseerd uit ethanol.

Analyse:

25 Berekend voor $C_{13}H_{13}ClN_2O_2S$: C 49,92, H 4,18, N 8,95, Cl 11,33,
 S 10,25 %
 Gevonden : C 50,00, H 4,19, N 8,93, Cl 11,30,
 S 10,47 %.

Voorbeeld V

30 D,L-3-(4-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl/-
1H-pyrazool-5-carbonzuur

A) 4-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-buteenzuur

Een mengsel van 49,0 g 4-methoxyacetofenon en 40,0 g glyoxylzuurhydraat wordt verwarmd in een oliebad bij 150-
 35 155°C gedurende 2 uren. Het gekoelde mengsel wordt eerst getrittureerd met acetonitril en vervolgens met isopropylether ter verschaffing

van 16,5 g produkt, smeltpunt 131-133°C.

B) 3-(4-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Gebruikmakend van de procedure beschreven in voorbeeld III B, maar uitgaande van 16,5 g 4-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-buteenzuur, 5,3 g kaliumhydroxyde en 4,0 g watervrij hydrazine wordt 18,6 g produkt verkregen, smeltpunt 171-173°C.

C) D,L-3-(4-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxo-propyl/-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Gebruikmakend van de procedure beschreven in voorbeeld I B, maar uitgaande van 5,0 g 3-(4-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazool-5-carbonzuur en 3,8 g 3-(acetylthio)propionylchloride wordt 6,2 g (80 %) produkt verkregen, smeltpunt 134-136°C, geherkristalliseerd uit ethanol.

Voorbeeld VI

15 D,L-3-(4-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Gebruikmakend van de procedure beschreven in voorbeeld II, maar uitgaande van 6,2 g D,L-3-(4-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl/-1H-pyrazool-5-carbonzuur wordt 2,7 g produkt verkregen, smeltpunt 138-140°C, geherkristalliseerd uit ethanol.

Analyse:

Berekend voor $C_{14}H_{16}N_2O_4S$: C 54,52, H 5,23, N 9,08, S 10,39 %

Gevonden : C 54,67, H 5,13, N 9,13, S 10,42 %.

25 Voorbeeld VII

D,L-3-(4-fluorfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl/-1H-pyrazool-5-carbonzuur

A) 4-(4-fluorfenyl)-4-oxo-2-buteenzuur

Een mengsel van 43,1 g 4-fluoracetofenon en 29,1 g glyoxylzuurhydraat wordt verwarmd onder roeren in een oliebad op 145-150°C gedurende 45 minuten. Het gekoelde mengsel wordt opgelost in chloroform, gewassen met water en geconcentreerd. Tritureren van het residu met isopropylether geeft 18,2 g produkt, smeltpunt 132-134°C.

35 B) 3-(4-fluorfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Gebruikmakend van de methode beschreven in

voorbeeld III B, maar uitgaande van 10,0 g 4-(4-fluorfenyl)-4-oxo-2-buteenzuur, 3,5 g kaliumhydroxyde en 2,0 g watervrij hydrazine wordt 6,2 g produkt verkregen, smeltpunt 163-165°C, geherkristalliseerd uit ethanol.

- 5 C) D,L-3-(4-fluorfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Gebruikmakend van de procedure beschreven in voorbeeld I B, maar uitgaande van 6,2 g 3-(4-fluorfenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazool-5-carbonzuur en 4,8 g 3-(acetylthio)propionylchloride wordt 8,0 g produkt verkregen, smeltpunt 156-158°C, geherkristalliseerd uit ethanol.

Voorbeeld VIII

D,L-3-(4-fluorfenyl)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

15 Gebruikmakend van de procedure beschreven in voorbeeld II, maar uitgaande van 8,0 g D,L-3-(4-fluorfenyl)-4,5-dihydro-1-/3-(acetylthio)-1-oxopropyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur wordt 4,9 g produkt verkregen, smeltpunt 155-157°C, geherkristalliseerd uit ethanol.

20 Analyse:

Berekend voor $C_{13}H_{13}FN_2O_3S$: C 52,69, H 4,42, N 9,45, S 10,81, F 6,41%
 Gevonden : C 52,70, H 4,51, N 9,35, S 10,90, F 6,21%.

Voorbeeld IX

25 L-4,5-dihydro-1-/D-3-acetylthio-2-methyl-1-oxopropyl/-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Een oplossing van 83,0 g (0,43 mol) racemisch 4,5-dihydro-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur in 170 ml warm dimethylsulfoxyde werd behandeld met 53,1 g (0,43 mol) L-(-)- α -methylbenzylamine. Verdunning met 1200 ml acetonitril gaf 98,4 g geel materiaal, smp. 146-150°C; $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (methanol). Kristallisatie uit 400 ml methanol gaf 39,0 g licht-bruine kristallen, smp. 178-80°C onder ontleding; $[\alpha]_D^{20} = -197^\circ$ (methanol). Herkristallisatie uit 240 ml methanol leverde 28,9 g materiaal op, smeltpunt 178-180°C onder ontleding; $[\alpha]_D^{20} = -195^\circ$ (methanol), hetgeen bevestigde dat het produkt het L-isomeer van 4,5-dihydro-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur
 35 in de vorm van het L-(-)- α -methylbenzylaminezout was. Het zout werd

opgelost in 100 ml water dat 4,0 g natriumhydroxyde bevatte. De oplossing werd tweemaal geëxtraheerd met ethylacetaat en daarna behandeld met 6N zoutzuur tot pH 4,0 om 15,5 g L-vrij zuur (hydraat) neer te slaan, smeltpunt 158-160°C onder ontleding;

5 $[\alpha]_D^{20} = -235^\circ$ (methanol).

Het L-vrij-zuur-hydraat (6,0 g; 0,03 mol)

liet men vervolgens reageren met 6,0 g (0,03 mol) D-3-acetylmercapto-2-methylpropionylchloride volgens de procedure van voorbeeld I B ter verschaffing van 10,5 g van een gele olie. Een oplossing van de olie in ethylacetaat werd behandeld met een oplossing van 5,7 g dicyclohexylamine in ethylacetaat ter vorming van 13,7 g van een gele vaste stof, smeltpunt 186-188°C; $[\alpha]_D^{20} = +70,50$ (methanol). Kristallisatie uit 130 ml ethanol gaf 11,8 g van een licht gele vaste stof, smeltpunt 189-191°C; $[\alpha]_D^{20} = +70,5$ (methanol).

15 Het dicyclohexylaminezout werd geneutraliseerd door behandeling met 100 ml 10 %-ige kaliumbisulfaatoplossing en geëxtraheerd met ethylacetaat ter verschaffing van 7,6 g (71 %) van de titelverbinding in de vorm van een olie, $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ (methanol).

Voorbeeld X

20 L-4,5-dihydro-1-/D-3-mercapto-2-methyl-oxopropyl/-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Het produkt van voorbeeld IX werd behandeld volgens de procedure van voorbeeld II ter verschaffing van 3,8 g (57 %) van de titelverbinding in de vorm van een nagenoeg kleurloze vaste stof, smeltpunt 90-92°C; $[\alpha]_D^{20} = +93,5$ (Methanol).

Voorbeeld XI

D-4,5-dihydro-1-/D-3-acetylthio-2-methyl-1-oxopropyl/-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Door de procedure in de eerste alinea van voorbeeld IX te volgen en onder gebruikmaking van d-(+)- α -methylbenzylamine in plaats van l-(-)- α -methylbenzylamine, wordt het D-isomeer van 4,5-dihydro-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur in de vorm van het d-(+)- α -methylbenzylamine-zout verkregen, smeltpunt 177-179°C; $[\alpha]_D^{20} = +205$ tweemaal geherkristalliseerd uit methanol.

35 Neutralisatie levert het vrije zuur op in de vorm van een nagenoeg kleurloze vaste stof, smeltpunt 294-296°C, met sintering bij 158°C;

$[\alpha]_D^{20} = +235^\circ$ (methanol).

Het bovenstaande vrije zuur laat men vervolgens reageren volgens de procedure van de tweede alinea van voorbeeld IX ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van het dicyclohexylaminezout, smeltpunt $190-92^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$ (methanol). Het zout werd geneutraliseerd ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een olie, $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (methanol).

Voorbeeld XII

D-4,5-dihydro-1-/D-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl/-3-fenyl-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Het produkt van voorbeeld XI werd behandeld volgens de procedure van voorbeeld II ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een olie welke geleidelijk stolde, smeltpunt $113-115^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (methanol). Het produkt werd opgelost in een hete acetonitril, gefiltreerd en het oplosmiddel onder vacuüm verdampt ter verschaffing van de titelverbinding, smeltpunt $113-115^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ (methanol).

Voorbeeld XIII

D,L-4,5-dihydro-1-(3-acetylthio-1-oxopropyl)-3-(4-methylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

A. Door 3-(4-methylbenzoyl)acrylzuur te gebruiken in plaats van het 3-benzoylacrylzuur gebruikt in voorbeeld I A wordt D,L-4,5-dihydro-3-(4-methylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur verkregen, smp. $192-194^\circ\text{C}$ na herkristallisatie uit acetonitril.

B. Gebruikt men het produkt uit het bovenstaande deel A in voorbeeld I B dan verkrijgt men de titelverbinding in de vorm van een lichtgeel produkt, smeltpunt $150-152^\circ\text{C}$ (hydraat). Kristallisatie uit ethanol levert het produkt op in de vorm van lichtgele kristallen, smeltpunt 150 tot 152°C .

Voorbeeld XIV

D,L-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(4-methylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Door behandeling van het produkt van voorbeeld XIII volgens de procedure van voorbeeld II wordt de titelverbinding verkregen in de vorm van kleurloze vaste stof, smeltpunt $130-132^\circ\text{C}$, welke bij suspenderen in hete acetonitril, koelen, fil-

treren, wassen met water en drogen een smeltpunt gaf van 130-132°C.

Voorbeeld XV

D,L-4,5-dihydro-1-(3-acetylthio-1-oxopropyl)-3-(3,4-dimethylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

5 A. Door 3-(3,4-dimethylfenyl)-acrylzuur te gebruiken in plaats van het acrylzuur gebruikt in voorbeeld I A wordt D,L-4,5-dihydro-3-(3,4-dimethylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur verkregen, smeltpunt 164-166°C, na herkristallisatie uit dimethylformamide.

10 B. Gebruikt men het produkt dat hierboven onder A is verkregen in voorbeeld I B dan verkrijgt men de titelverbinding, smeltpunt 158-160°C, in de vorm van een gele vaste stof.

Voorbeeld XVI

15 D,L-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(3,4-dimethylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Door behandeling van het produkt van het voorafgaande voorbeeld volgens de procedure van voorbeeld II wordt de titelverbinding verkregen in de vorm van een kleurloze vaste stof, smeltpunt 142-144°C, na kristallisatie uit acetonitril.

20

Voorbeeld XVII

D,L-4,5-dihydro-1-(3-acetylthio-1-oxopropyl)-3-(2-chloorfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

25 A. Gebruikt men in voorbeeld I A 3-(2-chloorfenyl)-acrylzuur in plaats van acrylzuur dan verkrijgt men D,L-4,5-dihydro-3-(2-chloorfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur, smeltpunt 95-97°C, langzaam gekristalliseerd uit chloroform.

B. Gebruikt men in voorbeeld I B het produkt dat hierboven onder A is verkregen dan verkrijgt men de titelverbinding, smeltpunt 173-175°C, in de vorm van het dicyclohexylaminezout, gekristalliseerd uit een mengesel van ethanol en acetonitril (1:1).

30

Voorbeeld XVIII

35 D,L-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(2-chloorfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Door behandeling van het produkt van het

vooraafgaande voorbeeld volgens de procedure van voorbeeld II wordt de titelverbinding verkregen in de vorm van een kleurloze vaste stof, smeltpunt 108-110°C.

Voorbeeld XIX

5 D,L-4,5-dihydro-1-(3-acetylthio-1-oxopropyl)-3-(2-methylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

A. Gebruikt men in voorbeeld I A 3-(2-methylfenyl)-acrylzuur in plaats van acrylzuur dan verkrijgt men D,L-4,5-dihydro-3-(2-methylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur in de
10 vorm van een kleurloze vaste stof, smeltpunt 130-132°C onder ontleding, na herkristallisatie uit acetonitril.

B. Gebruikt men in voorbeeld I B het produkt dat hierboven onder A is verkregen dan verkrijgt men de titelverbinding in de vorm van een kleurloos produkt, smeltpunt
15 90-92°C, uit acetonitril.

Voorbeeld XX

D,L-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(2-methylfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Door behandeling van het produkt van het
20 vooraafgaande voorbeeld volgens de procedure van voorbeeld II wordt de titelverbinding verkregen in de vorm van een kleurloos materiaal, smeltpunt 132-134°C, uit acetonitril.

Voorbeeld XXI

25 D,L-4,5-dihydro-1-(3-acetylthio-1-oxopropyl)-3-(3-chloorfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

A. Door in voorbeeld I A 3-(3-chloorfenyl)-acrylzuur te gebruiken in plaats van acrylzuur wordt D,L-4,5-dihydro-3-(3-chloorfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur verkregen, smeltpunt 170-172°C, in de vorm van het dicyclohexylaminezout dat bij neutralisatie een gele vaste stof gaf. smeltpunt 164-166°C onder
30 ontleding.

B. Gebruikt men het hierboven onder A verkregen produkt in voorbeeld I B dan verkrijgt men de titelverbinding in de vorm van een gele vaste stof, smeltpunt 94-96°C, uit
35 acetonitril.

Voorbeeld XXII

D,L-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(3-chloorfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Door behandeling van het produkt van het
 voorafgaande voorbeeld volgens de procedure van voorbeeld II wordt
 5 de titelverbinding verkregen in de vorm van een roomkleurige vaste
 stof, smeltpunt 65-70°C, welke werd opgelost in hete tolueen; en
 na 1 uur bij kamertemperatuur werd de oplossing gedecanteerd en ge-
 agileerd om een lichtgele vaste stof neer te slaan (smeltpunt 127-
 129°C) welke werd geherkristalliseerd uit tolueen, smeltpunt
 10 130-132°C.

Voorbeeld XXIII

D,L-4,5-dihydro-1-(3-acetylthio-1-oxopropyl)-3-(4-hydroxyfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

A. D,L-4,5-dihydro-3-(4-hydroxyfenyl)-1H-
 15 pyrazool-5-carbonzuur wordt bereid uit het 4-methoxyderivaat van
 voorbeeld V B door behandeling van 9,44 g van het 4-methoxyderivaat
 met een mengsel van 22 ml ethaanthiol toegevoegd aan een suspensie
 van natriumhydride (10,7 g) oliedispersie in 150 ml droog hexamethyl-
 fosforzuurtriamide. Het reactiemengsel wordt 2 uren geroerd bij
 20 90-100°C, gefiltreerd, gekoeld en toegevoegd aan 750 ml ethylether.
 Het precipitaat wordt verzameld, gewassen met acetonitril en daar-
 na met ethylether, opgelost in 100 ml water, gefiltreerd, de pH
 bijgesteld tot 3,5 met 6N zoutzuur, verzameld, gewassen met aceto-
 nitril en met ether ter verschaffing van 4,9 g produkt, smeltpunt
 25 200-210°C.

B. Gebruikt men het hierboven onder A ver-
 kregen produkt in voorbeeld I B dan levert dit de titelverbinding
 op in de vorm van een olie, smeltpunt 178-181°C, in de vorm van
 het dicyclohexylaminezout.

30 Voorbeeld XXIV

D,L-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(4-hydroxyfenyl)-1H-pyrazool-5-carbonzuur

Door behandeling van het produkt van het
 voorafgaande voorbeeld (5,0 g) met 27 ml 23 %-ige waterige ammonium-
 35 hydroxyde-oplossing bij kamertemperatuur gedurende 1 uur en vervol-
 gens aanzuren met 6N zoutzuur tot pH 2, extraheren in ethylacetaat,

drogen boven calciumchloride, concentreren onder vacuum en tritureren met ethylether wordt 3,6 g van het in de titel genoemde produkt verkregen, smeltpunt $178-181^{\circ}\text{C}$.

C o n c l u s i e s

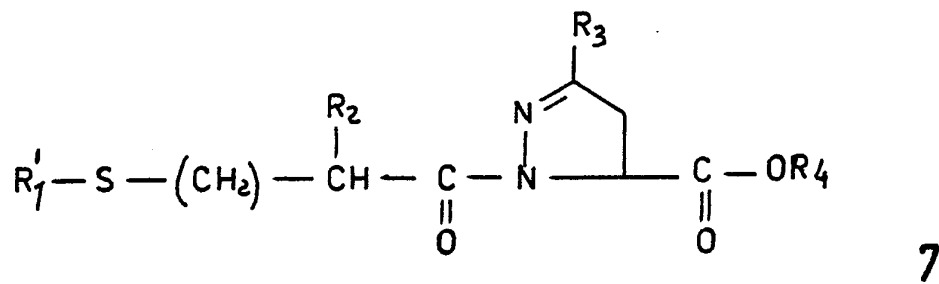
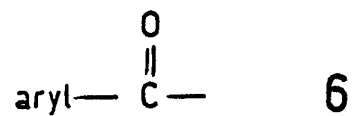
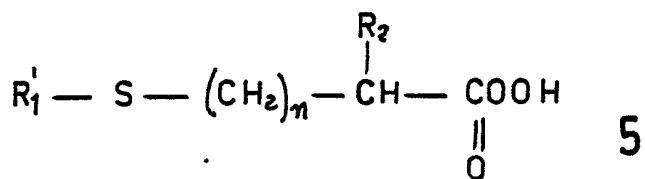
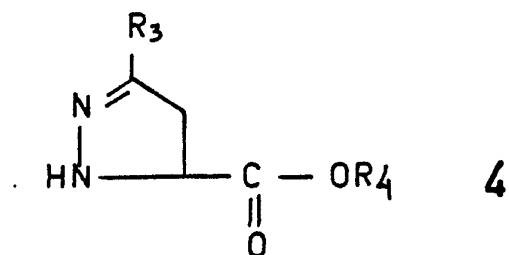
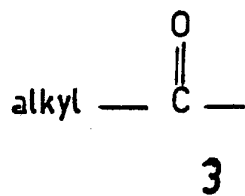
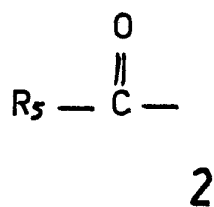
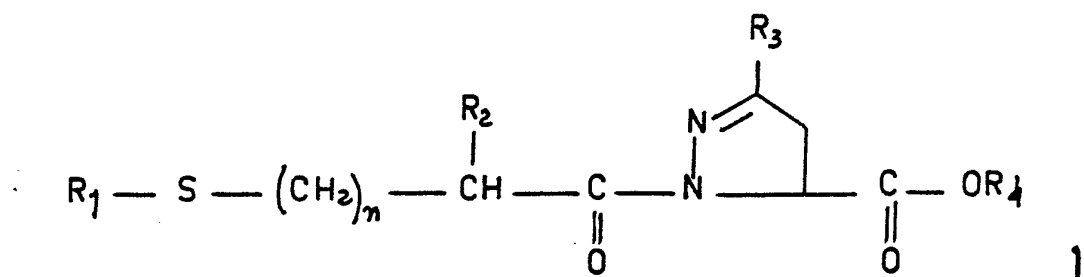
1. Verbindingen van formule 1 en basische zouten daarvan, waarin R_1 waterstof, alkyl, aryl, aralkyl of een groep van formule 2, waarin R_5 alkyl of aryl is, is; R_2 waterstof of alkyl is; R_3 aryl is; R_4 waterstof, alkyl of arylalkyl is en n 0, 1 of 2 is.
2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 waterstof is.
3. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 alkyl is.
4. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 aryl is.
5. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 arylalkyl is.
6. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 een groep van formule 2 is.
7. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_2 waterstof is.
8. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_2 methyl is.
9. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_4 waterstof is.
10. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_4 alkyl is.
11. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_4 arylalkyl is.
12. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n 0 is.
13. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n 1 is.
14. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n 2 is.
15. Werkwijze voor het verminderen van de bloeddruk bij zoogdieren, met het kenmerk, dat men aan het betrokken zoogdier een effectieve hoeveelheid van een verbinding van formule 1, waarin R_1 waterstof, aryl, arylalkyl of een groep van formule 2

waarin R_5 alkyl of aryl is, is; R_2 waterstof of alkyl is; R_3 aryl is; R_4 waterstof, alkyl of arylalkyl is en n 0, 1 of 2 is, of een basisch zout daarvan, toedient.

16. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe
 5 verbindingen met therapeutische werking, met het kenmerk, dat men een verbinding van formule 1, waarin R_1 waterstof, alkyl, aryl, arylalkyl of een groep van formule 2 waarin R_5 alkyl of aryl is, is; R_2 waterstof of alkyl is; R_3 aryl is; R_4 waterstof, alkyl of arylalkyl is en n 0, 1 of 2 is, of een basisch zout daarvan, bereidt
 10 door acyleren van een 4,5-dihydro-3-aryl-1H-pyrazool-5-carbonzuur van formule 4 met een mercaptoalkaanzuur van formule 5, waarin R_1 de genoemde betekenis heeft, verschillend van waterstof, ter vorming van produkten waarin R_1 geen waterstof is, en een produkt waarin R_1 een groep van formule 2 is hydrolyseert ter vorming van
 15 een produkt waarin R_1 waterstof is.

17. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat dit een verbinding volgens een van de conclusies 1 tot 14 in een voor toediening geschikte vorm omvat.

18. Werkwijzen en voortbrengselen in hoofd-
 20 zaak als beschreven in de beschrijving en/of de voorbeelden.



800 13 49