# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**280 637**

ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

(21) Číslo přihlášky: **2444-90**

(22) Přihlášeno: 18. 05. 90

(30) Právo přednosti:
20. 05. 89 GB 89/8911654
20. 05. 89 GB 89/8911655
10. 02. 90 GB 90/9003044

(40) Zveřejněno: 15. 11. 95

(47) Uděleno: 31. 01. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13. 03. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
**C 07 D 231/38**
**C 07 D 401/10**
// **A 61 K 31/415,**
**A 61 K 31/44**

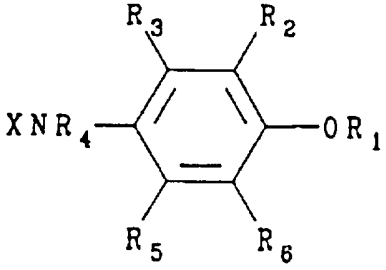
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(73) Majitel patentu:
ASTRA PHARMACAUTICALS LIMITED, Kings Langlay, GB;

(72) Původce vynálezu:
Bantick John Raymond, Burton on the Wolds, GB;
Hardern David Norman, Sutton Bonington, GB;
Appleton Richard Anthony, Wycomb nr Melton Mowbray, GB;
Dixon John, Great Dalby nr Melton Mowbray, GB;
Wilkinson David John, Coalville, GB;

(54) Název vynálezu:
**Deriváty aminofenolu a způsob jejich výroby**

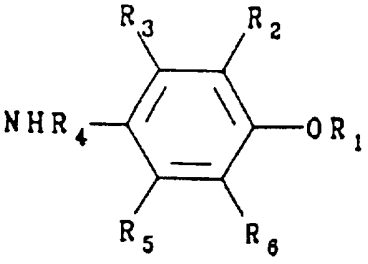
(57) Anotace:
Popisují se deriváty aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém $R_1$ je C(O)YZ, Y je jednoduchá vazba, kyslík, $NR_{11}$ nebo CO, Z je vodík, $Ar_1$, pyridinyl nebo popřípadě substituovaný ($C_1$-$C_4$)-alkyl, symboly $R_2$, $R_3$, $R_5$ a $R_6$, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy vodík, ($C_1$-$C_4$)-alkyl, ($C_1$-$C_4$)-alkoxyl, fluor, chlor nebo brom, symboly $R_4$ a $R_{11}$, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy vodík nebo ($C_1$-$C_4$)-alkyl, X je pyrazol-3-yl substituovaný v poloze 1, na atomu dusíku, skupinou $Ar_2$, a symboly $Ar_1$ a $Ar_2$, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy popřípadě substituovaný fenyl, s tím, že alespoň jeden ze symbolů $R_2$ a $R_6$ představuje jiný substituent než vodík, a jejich farmaceuticky přijatelné N-oxidy, N-alkylderiváty, soli, estery a amidy. Dále se popisuje způsob jejich výroby například reakcí sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém $L_1$ představuje odštěpitelnou skupinu a X má význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém maj. symboly $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ a $R_6$ význam definovaný v nároku 1. Uvedené sloučeniny mají farmaceuticky cenné vlastnosti a mohou se používat například jako protizánětlivá činidla.



I



II



III

CZ 280 637 B6

# Deriváty aminofenolu a způsob jejich výroby

## Oblast techniky

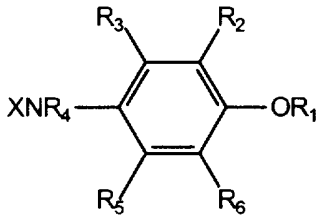
Vynález se týká nových derivátů aminofenolu a způsobu jejich výroby. Uvedené sloučeniny vykazují cenné farmakologické, zejména protizánětlivé účinky.

## Dosavadní stav techniky

Z amerického patentového spisu č. 4 810 719 a evropské patentové přihlášky č. 0 248 523 je známo, že některé 1H-pyrazol-3--aminy mají protizánětlivé vlastnosti. Z evropské patentové přihlášky č. 0 127 371 jsou známé protizánětlivé vlastnosti některých 3-aminoderivátů 4,5-dihydropyrazolů. Evropská patentová přihláška č. 0 254 259 konečně popisuje různé deriváty 4-aminofenolů s protizánětlivými vlastnostmi.

## Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I




( I )

ve kterém

$R_1$ představuje skupinu C(O)YZ,

Y znamená jednoduchou vazbu, atom kyslíku, skupinu $NR_{11}$ nebo skupinu CO,

Z představuje atom vodíku, skupinu $Ar_1$, pyridinylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou jedním nebo několika substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, acyloxylové skupiny obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylové skupiny obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $CONR_{12}R_{13}$, fenylakoxylové skupiny obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, chlor, brom, kyanoskupinu a skupiny $NR_{14}R_{15}$,

symboly $R_2$, $R_3$, $R_5$ a $R_6$, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fluor, chlor nebo brom,

symboly $R_4$ a $R_{11}$, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

X znamená pyrazol-3-ylovou skupinu substituovanou v poloze 1, na atomu dusíku, skupinou $Ar_2$,

symboly $Ar_1$ a $Ar_2$, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo několika substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, nitroskupinu, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a trifluorsubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a

symboly $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$ a $R_{15}$, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

s tím, že alespoň jeden ze symbolů $R_2$ a $R_6$ představuje jiný substituent než atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné N-oxidy, N-alkylderiváty, soli, estery nebo amidy, mají cenné farmakologické vlastnosti, a mohou se používat jako farmaceutické prostředky.

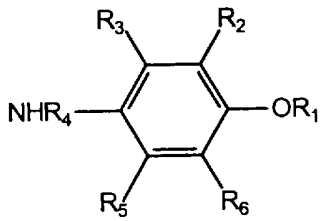
Předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich deriváty, jak jsou definovány shora.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce II

$$X\text{-}L_1 \qquad (II)$$

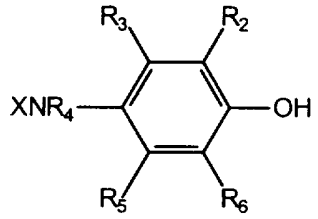
ve kterém $L_1$ představuje odštěpitelnou skupinu a X má shora definovaný význam, podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce III




( III)

ve kterém symboly $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ a $R_6$ mají shora definovaný význam nebo že se

b) sloučenina obecného vzorce IV



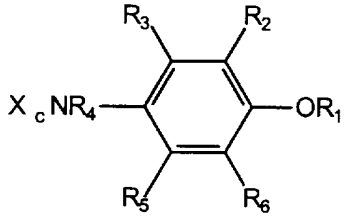
(IV)

ve kterém symboly X, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ a $R_6$ mají shora definovaný význam, podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce V

$$R_1L_2 \qquad (V),$$

ve kterém $L_2$ představuje odštěpitelnou skupinu a $R_1$ má shora definovaný význam nebo že se

c) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I oxiduje odpovídající sloučenina obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém $X_c$ představuje odpovídající dihydro- nebo tetrahydropyrazolovou skupinu, a symboly $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ a $R_6$ mají shora definovaný význam nebo že se

d) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém je přítomen jeden nebo několik alkylových substituentů obsahujících alespoň dva atomy uhlíku, redukuje odpovídající derivát aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém příslušný substituent nebo substituenty obsahují jednu nebo několik dvojných nebo trojných vazeb uhlík-uhlík nebo že se

e) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I, substituovaných jednou nebo několika hydroxylovými skupinami, skupinami $NHR_{14}$ nebo karboxylovými skupinami, odstraní chránicí skupina z odpovídajícího derivátu aminofenolu obecného vzorce I obsahujícího chráněnou hydroxylovou skupinu, skupinu $NHR_{14}$ nebo karboxylovou skupinu nebo že se,

f) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém Z představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou kyanoskupinou, podrobí reakci odpovídající derivát aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém Z znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou chlorem nebo bromem, s kyanidem nebo že se

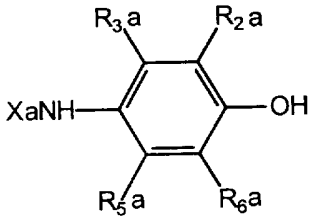
g) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém je atom dusíku alkylován v podobě soli, podrobí reakci odpovídající derivát aminofenolu obecného vzorce I s alkylačním činidlem,

potom se pokud je to nutné nebo žádoucí převede výsledný derivát aminofenolu obecného vzorce I na jeho farmaceutický derivát nebo naopak.

Další bližší údaje, týkající se výroby sloučenin obecného vzorce I a meziproduktů potřebných pro jejich výrobu, jsou uvedeny v příkladech provedení.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat z odpovídajícího 4-aminofenolu metodou popsanou v odstavci b). Takovéto 4-aminofenoly jsou buď známé, nebo se mohou připravovat ze známých sloučenin za použití obvyklých metod.

Určité sloučeniny obecného vzorce IV jsou známé z EP-A - 254 259 nebo EP-A-178 035. Některé meziprodukty obecného vzorce IV jsou novými sloučeninami. Jsou jimi také sloučeniny obecného vzorce IVa




(IVa)

ve kterém

Xa znamená 1H-pyrazol-3-ylovou skupinu substituovanou 1-fenylovou skupinou nebo 1-trifluormethylfenylovou skupinou,

$R_2a$ a $R_6a$ mohou být stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají substituenty zvolené ze souboru, který je tvořen nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu a nižší alkoxyskupinou, a

$R_3$ a $R_5$ a znamenají oba atomy vodíku.

Nové fenoly obecného vzorce IV se mohou připravovat metodami popsanými ve shora citovaných evropských patentových přihláškách nebo dále popsanými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce VI se mohou připravovat analogicky podle metod, které jsou popsány v případě postupů a), b), d), e), f) a g).

Sloučeniny obecného vzorce II a V jsou buď známé, nebo se mohou připravovat ze známých sloučenin o sobě obvyklými metodami.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se mohou připravovat reakcí volné báze s příslušnou kyselinou. Adiční

soli s kyselinami se mohou převádět na odpovídající volnou bázi působením silnější báze.

Shora popsané postupy mohou sloužit k výrobě sloučenin obecného vzorce I nebo jejich derivátů. Pod rozsah předloženého vynálezu spadají také reakce takto vyrobených derivátů za účelem uvolnění volné sloučeniny vzorce I nebo za účelem jejího převedení na jiný derivát.

Farmaceuticky použitelné deriváty sloučenin vzorce I zahrnují farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami. Vhodné soli zahrnují soli s minerálními kyselinami, například s halogenovodíkovými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou bromovodíkovou, nebo s organickými kyselinami, například s kyselinou mravenčí, kyselinou octovou nebo kyselinou mléčnou.

Jestliže sloučenina obecného vzorce I obsahuje karboxylovou skupinu, potom může tvořit farmaceuticky použitelnou sůl, ester a amid. Vhodné soli zahrnují amonné soli, soli s alkalickými kovy (například soli sodné, draselné a lithné) jakož i soli s kovy alkalických zemin (například soli vápenaté nebo hořečnaté). Vhodné estery zahrnují jednoduché nižší alkylestery, například ethylester. Amidy mohou být například nesubstituovány nebo mohou být mono- nebo disubstituovány alkylovými zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovými zbytky a mohou se připravovat obvyklými metodami, například reakcí esteru odpovídající kyseliny s amoniakem nebo s vhodným aminem.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých Y znamená jednoduchou vazbu. Jestliže Y znamená jednoduchou vazbu, potom substituent Z má výhodně jiný význam než atom vodíku. Pokud substituent znamená alkylovou skupinu, může být tato skupina nasycená nebo nenasycená, a může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Jako výhodné alkylové skupiny lze uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu a terc.butylovou skupinu. Jestliže je alkylová skupina substituována, potom může být výhodně trisubstituována, disubstituována a zejména monosubstituována. Substituent, popřípadě substituenty mohou být umístěny na kterékoli části alkylové skupiny. Výhodné jsou však sloučeniny, které obsahují jediný substituent umístěný na terminálním atomu uhlíku alkylové skupiny. Jmenovat lze zejména substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methoxylová skupina nebo ethoxylová skupina, acyloxyskupiny obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, zejména acyloxyskupiny obsahující nejvýše 4 atomy uhlíku, jako je acetoxyskupina nebo propanoyloxyskupina, skupinu $CONH_2$, fenylakoxyskupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zejména fenylmethoxyskupinu, atomy halogenů, zejména atom bromu a zvláště atom chloru, kyanoskupinu a aminoskupinu.

Výhodné jsou ty sloučeniny, ve kterých alespoň dva ze substituentů $R_2$, $R_3$, $R_5$ a $R_6$ mají jiný význam než atom vodíku. Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny, ve kterých mají $R_2$ a $R_6$ jiný význam než atom vodíku.

Pokud je fenylová skupina ve významu symbolu $Ar_2$ substituovaná, je výhodně substituovaná třemi, dvěma nebo výhodně jedním substituentem vybraným ze souboru zahrnujícího chlor, fluor a brom, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu a propylovou skupinu, a trifluorsubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 4 uhlíky, zejména trifluormethylovou skupinu a skupinu $CH_2CF_3$.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné derivát jsou použitelné vzhledem ke své farmakologické účinnosti u živých bytostí. Zvláště potom jsou uvedené sloučeniny použitelné jako protizánětlivé prostředky se širokým spektrem účinků a zvláště potom jsou účinné jako inhibitory lipoxygenas, například lipoxygenasy 5, 12 a 15.

Sloučeniny podle vynálezu lze používat k léčení nebo k profylaxi zánětlivých procesů u savců, včetně lidí, zejména reumatismu, psoriasy, zánětlivých procesů gastrointestinálního traktu a dalších procesů souvisejících se záněty, zejména těch, na nichž se podílejí produkty činnosti lipoxygenasy a cyklooxygenasy.

Aplikovaná dávka uvedených sloučenin pro shora uvedená použití se bude ovšem měnit v závislosti na použité sloučenině, na způsobu aplikace a na způsobu léčby. Obecně se uspokojivých výsledků dosahuje, jestliže se sloučenina podle vynálezu aplikuje v denní dávce asi od 0,1 mg asi do 60 mg na 1 kg tělesné hmotnosti. Výhodně se aplikuje v dílčích dávkách jednou až čtyřikrát denně nebo ve formě umožňující zpomalené uvolňování účinné složky. Pro lidi se celková denní dávka pohybuje v rozmezí od 7,0 mg do 4,2 g a forma jednotkového dávkování pro orální aplikaci obsahuje od 2,0 mg do 4,2 g sloučeniny ve směsi s pevným nebo kapalným farmaceutickým nosičem nebo ředidlem.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné deriváty se mohou používat jako takové nebo ve formě vhodných farmaceutických přípravků pro enterální, parenterální nebo místní aplikaci. Tak se mohou nové sloučeniny zpracovávat s farmaceuticky použitelnými pomocnými látkami, ředidly nebo nosnými látkami.

Výhodné jsou přípravky, které obsahují až do 50 % a ještě výhodněji až do 25 % hmot. sloučeniny vzorce I nebo jejího farmaceuticky použitelného derivátu.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné deriváty jsou výhodné tím, že jsou méně toxické, jsou účinnější, jejich účinek je delší a mají širší spektrum účinků, jsou účinnější, mají méně vedlejších účinků, jsou selektivnější, mohou se snadněji absorbovat, jsou stálejší a mají další užitečné farmaceutické vlastnosti ve srovnání se sloučeninami podobné struktury.

Vynález blíže ilustrují následující příklady, které však rozsah vynálezu v žádném směru neomezují.

Příklady provedení vynálezu

A. Výroba meziproduktů

Příklad A

4-amino-2,6-dimethylfenylacetát

K 10 g 2,6-dimethyl-4-nitrofenolu a 21 ml triethylaminu ve 100 ml absolutního dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá pozvolna 5,6 ml acetylchloridu. Po 16 hodinách se směs promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 9,4 g acetátu o teplotě tání 109 až 110 °C. 9,4 g acetátu se hydrogenuje v ethanolu za atmosférického tlaku v přítomnosti oxidu platičitého po dobu 4 hodin. Potom se směs zfiltruje, filtrát se odpaří a krystalizací ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá acetát uvedený v názvu. Výtěžek 5,6 g, teplota tání 82 až 83 °C.

Příklad B

4-amino-3,6-dimethoxy-2-methylfenol

10,8 g sulfanilové kyseliny se diazotuje způsobem popsaným v "Organic Syntheses" Coll. Vol. 2, str. 35. Po 20 minutách se získaná suspenze přidá k ledem ochlazenému roztoku 8,1 g 3,6-dimethoxy-2-methylfenolu a 10,8 g hydroxidu sodného ve 100 ml vody. Po jedné hodině se směs zahřeje na teplotu 45 až 50 °C a přidá se 22,2 g hydrogensiřičitanu sodného po částech. Když zmizí červené zbarvení, směs se ochladí a získá se žlutá sraženina hydrogensiřičitanu fenolu uvedeného v názvu. Výtěžek 10 g.

Příklad C

Za použití postupu ze shora uvedeného příkladu B se přes odpovídající hydrogensiřičitany vyrobí následující fenoly:

a) 4-amino-2,6-dimethylfenol

b) 4-amino-2,3,4,5-tetramethylfenol

c) 4-amino-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol.

Příklad D

2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenol

15 g 2,6-dimethyl-4-aminofenolu a 17,6 g 4,5-dihydro-1-fenyl--1H-pyrazol-3-aminu se zahřívá s 0,2 g p-toluensulfonové kyseliny na teplotu 160 °C po dobu 1 hodiny pod atmosférou dusíku. Směs se potom ochladí, vyjme se dichlormethanem a promyje se zředěnou chlorovodíkovou kyselinou a vodou. Odpařením a chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 9:1 jako elučního činidla se získá 14,2 g 4-(4,5--dihydro-1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-dimethylfenolu o tep-

lotě tání 154 až 158 °C. Získaný produkt se potom zahřívá ve 40 ml toluenu k varu pod zpětným chladičem společně s 10 g 10% paladia na uhlí po dobu 3 hodin. Směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a po krystalizaci zbytku ze směsi cyklohexanu a ethylacetátu se získá 8 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 154 až 155 °C.

Příklad E

Způsobem popsaným v příkladu D se vyrobí následující meziprodukty:

a) 2,3,5,6-tetramethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenol, teplota tání 160 až 162 °C,

b) 3,6-dimethoxy-2-methyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenol, teplota tání 107 až 108 °C,

c) 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-3-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenol, teplota tání 114 až 115 °C,

d) 2,6-dichlor-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenol, teplota tání 144 až 146 °C.

Příklad F

2,6-dimethyl-4-[N-methyl-N-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]fenol

K 8 g 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenolu, 2,8 ml octové kyseliny a 3,1 ml 40% vodného formaldehydu ve 40 ml acetonitrilu se přidá 5,4 g natriumkyanborhydridu. Po dvou hodinách se reakce přeruší přidáním vody a provede se extrakce dichlormethanem. Organická fáze se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom vodou, vysuší se, odpaří se a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získají se 3 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 139 až 140 °C (z ethanolu).

Příklad G

Způsobem popsaným v příkladu F se také vyrobí následující meziprodukt:

a) 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-[N-methyl-N-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]fenol, teplota tání 117 až 118 °C.

B. Výroba sloučenin vzorce I

Dále uvedené sloučeniny vzorce I se vyrábějí z meziproduktů popsaných shora nebo z o sobě známých sloučenin, včetně sloučenin popsaných v EP-A-254 259 a v EP-A-178 035.

Příklad 1

4-[4,5-dihydro-1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl]amino-2,6-dimethylfenyl--acetát

0,16 g 4,5-dihydro-1-fenyl-1H-pyrazol-3-aminu, 0,2 g 4-amino--2,6-dimethylfenyl-acetátu a 0,02 g toluen-4-sulfonové kyseliny se zahřívá v toluenu k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 8 hodin. Odpařením a chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 95:5 se získá 0,15 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

Příklad 2

Za použití metody popsané v příkladu 1 se vyrobí následující sloučeniny:

a) 4-[4,5-dihydro-1-(3-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amino-2,6-dimethylfenyl-acetát, teplota tání 190 až 191 °C,

Příklad 3

4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-di(prop-2-enyl)fenylacetát

a) 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2-(prop-2-enyl)fenol

19 g 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenolu se přidá k 4,0 g hydridu sodného (50% suspenze zbavená oleje) v 150 ml absolutního dimethylformamidu. Po 0,5 hodině se přidá 7,2 ml allylbromidu a směs se míchá 16 hodin, potom se vylije do vody a provede se extrakce ethylacetátem. Odpařením rozpuštědla a chromatografováním (na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla) se získá 21,9 g 1-fenyl-N-(4-[prop-2-enyl]oxyfenyl)-1H--pyrazol-3-aminu o teplotě tání 80 až 81 °C. 2,9 g této pevné látky se zahřívá na teplotu 200 °C pod atmosférou dusíku po dobu 5 hodin. Chromatografováním na silikgelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla se získá produkt uvedený v názvu (ad a)) ve formě viskosního oleje. Výtěžek 1,4 g.

$^1$H-NMR spektrum (dimethylsulfoxid, hodnoty δ): 8,7 (1H, s, NH), 8,4 (1H, s, OH), 6,0 (1H, m, -CH=), 5,1 (2H, dd, $=CH_2$), 3,25 (2H, d, $OCH_2$).

b) 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-di(prop-2-enyl)fenol

Sloučenina získaná v předchozím odstavci a) (10,5 g) se převede analogickými postupy jako v odstavci a) na 1-fenyl-N-(3--[prop-2-enyl]-4-[prop-2-enyl]oxyfenyl)-1H-pyrazol-3-amin. Výtěžek 7,6 g ve formě oleje. Potom se převede na sloučeninu uvedenou v názvu (ad b)). Výtěžek 5,5 g, teplota tání 87 až 88 °C.

c) 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-di(prop-2-enyl)fenyl-acetát

K 5,0 g produktu ze stupně b) ve 100 ml dichlormethanu, který obsahuje 10 mg 4-dimethylaminopyridinu a 2,1 ml triethylaminu se přidá 1,1 ml acetylchloridu, a to pomalu za míchání. Po 6 hodinách se přidá voda a zbytek po odpaření organické fáze se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Krystalizací z cyklohexanu se získá 4,5 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 110 až 111 °C.

Příklad 4

Způsobem popsaným v příkladu 3c) se z příslušného fenolu a příslušného karbonyl- nebo sulfonylchloridu získají následující sloučeniny:

a) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-butanoát, teplota tání 138 až 140 °C,

b) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-2,2-dimethylpropanoát, teplota tání 139 až 140 °C,

c) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylfenylkarbonát, teplota tání 138 až 139 °C,

d) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylmethylkarbonát, teplota tání 110 až 112 °C,

e) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylbenzoát, teplota tání 117 až 118 °C,

f) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-2-methylpropanoát, teplota tání 127 až 128 °C,

g) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-fenylmethylkarbonát, teplota tání 105 až 106 °C,

h) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-4-methoxybenzoát, teplota tání 185 až 187 °C,

i) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-methoxyacetát, teplota tání 149 až 150 °C,

j) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-chloracetát, teplota tání 141 až 142 °C,

k) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-(1,1-dimethylethyl)karbonát, teplota tání 122 až 123 °C,

l) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-4-nitrobenzoát, teplota tání 210 až 211 °C,

m) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-butylkarbonát, teplota tání 72 až 73 °C,

n) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-3-pyridinkarboxylát, teplota tání 158 až 160 °C,

o) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-4-chlorbenzoát, teplota tání 166 až 167 °C,

p) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-3-methoxypropanoát, teplota tání 125 až 126 °C,

q) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-dimethylkarbamát, teplota tání 171 až 173 °C,

r) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-4-dimethylamino-4-oxobutanoát, teplota tání 210 až 211 °C,

s) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-acetoxyethanoát, teplota tání 127 až 128 °C,

t) methyl-2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl--propandioát, teplota tání 112 až 113 °C,

u) methyl-2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-1,5--pentandioát, teplota tání 108 až 109 °C,

v) methyl-2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-1,4--butandioát, teplota tání 90 až 91 °C,

w) 3,6-dimethoxy-2-methyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl--acetát, teplota tání 132 až 134 °C,

x) 2,6-dimethyl-4-[N-methyl-N-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)]-aminofenyl-ethanoát, teplota tání 111 až 112 °C,

y) 2,3,5,6-tetramethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl--acetát, teplota tání 179 až 180 °C,

z) 2,6-dichlor-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-acetát, teplota tání 169 až 170 °C,

aa) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylfenylmethoxyacetát, teplota tání 101 až 101,5 °C,

ab) 2,5-dimethoxy-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylacetát, teplota tání 149 až 150 °C,

ac) benzen-1,4-dikarboxylová kyselina, mono-[2,6-dimethyl-4-(1--fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl]ester, monofenylmethylester.

Příklad 5

2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)-4-(N-methyl-N-[1-fenyl-1H-pyrazol--3-yl]amino)fenylacetát

K 0,6 g 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(N-methyl-N-[1-fenyl--1H-pyrazol-3-yl]amino)fenolu v 15 ml absolutního tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá pod atmosférou dusíku 1,29 ml 1,4M roztoku butyllithia v hexanu. Po 10 minutách se přidá 0,2 ml acetylchloridu. Reakce se nechá probíhat 16 hodin, potom se reakční směs vylije do vody a provede se extrakce ethylacetátem. Odpařením a chromatografováním zbytku na silikagelu za po-

užití směsi dichlormethanu a hexanu v poměru 1:1 jako elučního činidla a následujícím překrystalováním z hexanu při teplotě -20 °C se získá 0,35 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 102 až 103 °C.

Příklad 6

Za použití příslušných acylchloridů a fenolů se způsobem popsaným v příkladu 5 vyrobí následující sloučeniny:

a) 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(N-methyl-N-[1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl]amino)fenyl-methoxyacetát, teplota tání 102 až 103 °C,

b) 2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-acetát, teplota tání 186 až 187 °C; poloha acetylu potvrzena NOE diferenčním spektrem.

Příklad 7

Mono(2,6-dimethyl-4-[1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl]aminofenyl)ester 1,4-butandiové kyseliny

K 1,8 g 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-dimethylfenolu ve 30 ml absolutního dichlormethanu a 2,25 ml triethylaminu se při teplotě 0 °C přidá pod atmosférou dusíku 0,84 g anhydridu kyseliny jantarové. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a potom se vylije do vody. Organická fáze se vysuší a odpaří se. Výsledný olej se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu obsahujícího 2 % methanolu jako elučního činidla. Získá se 1,5 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 160 až 161 °C (po krystalizaci ze směsi hexanu a ethylacetátu).

Příklad 8

Způsobem popsaným v příkladu 7 se připraví také následující sloučenina:

a) mono(2,6-dimethyl-4-[1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl]aminofenyl)ester 1,5-pentandiové kyseliny, teplota tání 138 až 140 °C.

Příklad 9

2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-2-oxo-propanoát

4,9 g 1,1'-karbonyldiimidazolu se po částech přidá k 2,6 g pyrohroznové kyseliny ve 100 ml dichlormethanu a po 30 minutách se přidá 2,8 g 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenolu. Směs se ponechá v klidu 16 hodin, potom se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Po krystalizaci ze směsi hexanu a ethylacetátu se získá 1,0 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 123 až 125 °C.

Příklad 10

Způsobem popsaným v příkladu 9 se připraví také následující sloučeniny:

a) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-N-[(fenylmethoxy)karbonyl]glycinát, teplota tání 142 až 143 °C;

b) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-4-dimethylaminobutanoát, teplota tání 83 až 85 °C.

Příklad 11

2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-acetát

Produkt z příkladu 1 se zahřívá k varu pod zpětným chladičem v toluenu s 0,15 g 5% paladia na uhlí po dobu 4 hodin. Odfiltrováním, odpařením rozpouštědla a chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 95:5 jako elučního činidla se získá 0,07 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 114 až 116 °C (z cyklohexanu); další polymorfní forma taje při teplotě tání 134 °C.

Příklad 12

Metodou popsanou v příkladu 11 se ze sloučeniny z příkladu 2a vyrobí následující sloučenina:

2,6-dimethyl-4-(1-[3-trifluormethylfenyl]-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-acetát, teplota tání 142 až 143 °C.

Příklad 13

4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-dipropylfenyl-acetát

3,5 g 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-di(prop-2-enyl)-fenyl-acetátu, tj. sloučeniny z příkladu 3b), ve 150 ml ethanolu se hydrogenuje při atmosférickém tlaku v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí, přičemž se po krystalizaci z cyklohexanu získá 1,8 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 71 až 74 °C.

Příklad 14

Za použití postupu z příkladu 13 se z dále uvedených meziproduktů získají následující sloučeniny:

a) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylhydroxyacetát, teplota tání 155 až 157 °C,
b) 4-(1-cyklohexyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-dimethylfenylhydroxyacetát, teplota tání 160 až 164 °C.

Sloučeniny uvedené ad a) a b) se vyrobí z 2,6-dimethyl-4-(1--fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylmethoxyacetátu hydrogenací při 0,5 MPa po dobu 6 dnů a rozdělením výsledné směsi sloučenin chromatografováním na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 9:1 jako elučního činidla.

c) 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylglycinát-hydrochlorid (připravený ze sloučeniny uvedené v příkladu 10a a následujícím působením etherického chlorovodíku), teplota tání 230 až 231 °C.

d) Mono-[2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl]-ester benzen-1,4-dikarboxylové kyseliny (vyrobený z monobenzylesteru, tj. sloučeniny z příkladu 4ac), teplota tání 221 až 222 °C.

Příklad 15

2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-kyanacetát

1 g 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-chloracetátu, tj. sloučeniny z příkladu 4j, a 0,5 g kyanidu sodného se míchá v dimethylsulfoxidu 16 hodin. Po zředění roztokem chloridu sodného, extrakcí ethylacetátem a následujícím odpařením se získá 0,3 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 116 až 117 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Příklad 16

3-[2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenoxykarbonyl]-1-methylpyridinium-jodid

0,5 g 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-3-pyridinkarboxylátu, tj. sloučeniny z příkladu 4n), se zahřívá ve 100 ml methyljodidu k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 dnů. Nezreagovaný methyljodid se odstraní odpařením a triturací výsledného oleje s etherem se získá 0,15 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 150 °C (rozklad).

Inhibice lidské neutrofilní 5-lipoxygenasy pomocí derivátů 4-aminofenolu

Úvod

Produkty 5-lipoxygenasy (5-LO) jsou dobře známé jako mediátory zánětů v případě mnoha onemocnění, jako je psoriasa. Symptomy zánětů mohou být způsobeny působením produktů 5-LO, odvozených od kyseliny arachidonové, a v psoriatické kůži byla skutečně zjištěna zvýšená množství arachidonové kyseliny a jejích oxidačních produktů.

Sloučeniny schopné inhibovat 5-LO, a tím biosyntézu eikosanoidních produktů, mohou představovat vhodnou terapeutickou možnost k ošetření zánětlivých onemocnění.

U derivátů aminofenolu podle svého vynálezu byla testována jejich inhibice 5-LO z intaktních lidských neutrofilů. Inhibice 5-LO byla měřena jako funkce omezení produkce oxidačního produktu arachidonové kyseliny, 5-hydroxy-6,8,11,14-eikosatetratenové kyseliny (5-HETE). Účinnost těchto sloučenin byla srovnávána s účinností klinicky účinného antipsoriatického činidla Lonapalen [1].

Metoda

Lidské neutrofily se připraví způsobem, který popsali Blackham a kol. [2], přičemž se získají buňky, obsahující více, než 95 % neutrofilů. Test aktivity 5-LO se provádí při teplotě 37 °C v kompletních tyrodách (konečný objem 0,5 ml), obsahujících $1x10^7$ buněk, arachidonovou kyselinu (50 μ230M) a ionofor A23187 (1 μ230M). Testované sloučeniny v ethanolu (konečná koncentrace 1 %) se preinkubují s buňkami po dobu 4 minut před aktivací buněk arachidonovou kyselinou a ionoforem. Reakce se ukončí po 2 minutách 0,5 ml ledově chladného methanolu. Po 45 minutách na ledu se suspenze centrifuguje po dobu 10 minut při 1 800 g a supernatant se odebere pro provedení analýzy 5-HETE pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC). Potom se vypočítají hodnoty $IC_{50}$, tj. koncentrace sloučeniny potřebné k dosažení 50% inhibice 5-LO, které jsou uvedeny v tabulce níže.

Výsledky

| sloučenina | $IC_{50}$ (v, μM) |
|---|---|
| Lonapalen | 18 |
| příklad 3 | 0,16 |
| příklad 4a | 7,0 |
| příklad 4b | 5,5 |
| příklad 4c | 10,0 |
| příklad 4d | 2,5 |
| příklad 4e | 10,0 |
| příklad 4f | 6,0 |
| příklad 4g | 5,0 |
| příklad 4h | 2,2 |
| příklad 4i | 1,0 |
| příklad 4j | 1,2 |
| příklad 4k | 5,5 |
| příklad 4m | 1,7 |
| příklad 4n | 4,0 |
| příklad 4q | 6,0 |
| příklad 4s | 1,6 |
| příklad 4t | 4,0 |
| příklad 4u | 5,0 |
| příklad 4v | 4,0 |
| příklad 4z | 0,5 |
| příklad 4aa | 1,5 |
| příklad 6a | 10,0 |
| příklad 9 | 0,3 |
| příklad 10a | 4,0 |
| příklad 11 | 1,1 |
| příklad 12 | 1,3 |
| příklad 13 | 1,5 |
| příklad 14a | 2,4 |
| příklad 14b | 4,0 |
| příklad 15 | 0,7 |
| příklad 16 | 6,0 |

Závěr

Získané výsledky svědčí o tom, že všechny testované deriváty 4-aminofenolu jsou inhibitory 5-lipoxygenasy in vitro. Ve všech případech se sloučeniny ukázaly jako účinnější inhibitory 5-lipoxygenasy, než klinicky účinné antipsoriatické činidlo Lonapalen.

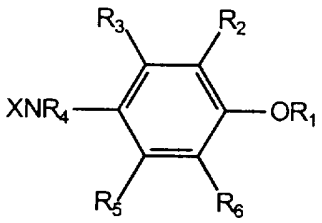
Literární odkazy

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29. vydání, Ed. James E. F. Reynolds, Londýn, The Pharmaceutical Press, 1989, str. 1584

2. A. Blackham, R. J. Griffiths, C. Hallam, J. Mann, P. D. Mitchell, A. A. Norris a W. T. Simpson, Agents and Actions, 1990, 30, 432

## P A T E N T O V É  N Á R O K Y

1. Deriváty aminofenolu obecného vzorce I




( I )

ve kterém

$R_1$ představuje skupinu C(O)YZ,

Y znamená jednoduchou vazbu, atom kyslíku, skupinu $NR_{11}$ nebo skupinu CO,

Z představuje atom vodíku, skupinu $Ar_1$, pyridinylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou jedním nebo několika substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího hydroxylovou skupinu, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, acyloxylové skupiny obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylové skupiny obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $CONR_{12}R_{13}$, fenylalkoxylové skupiny obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, chlor, brom, kyanoskupinu a skupiny $NR_{14}R_{15}$,

symboly $R_2$, $R_3$, $R_5$ a $R_6$, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fluor, chlor nebo brom,

symboly $R_4$ a $R_{11}$, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

X znamená pyrazol-3-ylovou skupinu substituovanou v poloze 1, na atomu dusíku, skupinou $Ar_2$,

symboly $Ar_1$ a $Ar_2$, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo několika substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, nitroskupinu, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a trifluorsubstituované alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a

symboly $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$ a $R_{15}$, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

s tím, že alespoň jeden ze symbolů $R_2$ a $R_6$ představuje jiný substituent než atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné N-oxidy, N-alkylderiváty, soli, estery nebo amidy.

2. Deriváty aminofenolu podle nároku 1, ve kterých oba symboly $R_2$ a $R_6$ představují vždy alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Deriváty aminofenolu podle nároků 1 nebo 2, ve kterých oba symboly $R_3$ a $R_5$ znamenají vždy atom vodíku.

4. Derivát aminofenolu obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-acetát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

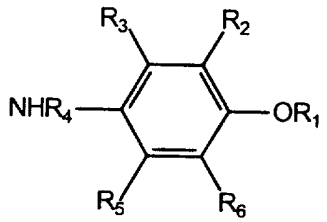
5. Derivát aminofenolu obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-methoxyacetát nebo 2,6-dimethyl-4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl--kyanacetát nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Způsob výroby derivátů aminofenolu podle nároků 1 až 5 nebo jejich farmaceuticky přijatelných N-oxidů, N-alkylderivátů, solí, esterů nebo amidů, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

a) sloučenina obecného vzorce II

$$X\text{-}L_1 \qquad (II)$$

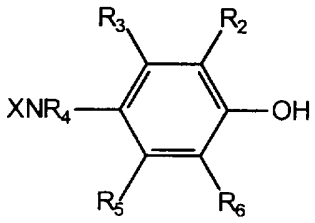
ve kterém $L_1$ představuje odštěpitelnou skupinu a X má význam definovaný v nároku 1, podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce III



( III )

ve kterém symboly $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ a $R_6$ mají význam definovaný v nároku 1 nebo že se

b) sloučenina obecného vzorce IV



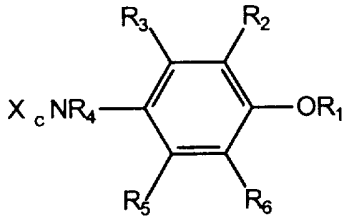
(IV)

ve kterém symboly X, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ a $R_6$ mají význam definovaný v nároku 1, podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce V

$$R_1L_2 \qquad (V)$$

ve kterém $L_2$ představuje odštěpitelnou skupinu a $R_1$ má význam definovaný v nároku 1 nebo že se

c) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I oxiduje odpovídající sloučenina obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém $X_C$ představuje odpovídající dihydro- nebo tetrahydropyrazolovou skupinu, a symboly $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ a $R_6$ mají význam definovaný v nároku 1 nebo že se

d) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém je přítomen jeden nebo několik alkylových substituentů obsahujících alespoň dva atomy uhlíku, redukuje odpovídající derivát aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém příslušný substituent nebo substituenty obsahují jednu nebo několik dvojných nebo trojných vazeb uhlík-uhlík nebo že se

e) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I, substituovaných jednou nebo několika hydroxylovými skupinami, skupinami $NHR_{14}$ nebo karboxylovými skupinami, odstraní chránicí skupina z odpovídajícího derivátu aminofenolu obecného vzorce I obsahujícího chráněnou hydroxylovou skupinu, skupinu $NHR_{14}$ nebo karboxylovou skupinu nebo že se,

f) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém Z představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou kyanoskupinou, podrobí reakci odpovídající derivát aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém Z znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou chlorem nebo bromem, s kyanidem nebo že se

g) k výrobě derivátů aminofenolu obecného vzorce I, ve kterém je atom dusíku alkylován v podobě soli, podrobí reakci odpovídající derivát aminofenolu obecného vzorce I s alkylačním činidlem,

potom se, pokud je to nutné nebo žádoucí, převede výsledný derivát aminofenolu obecného vzorce I na jeho farmaceutický derivát nebo naopak.

Konec dokumentu