

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 320

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997 - 3689**

(22) Přihlášeno: **23.05.1996**

(30) Právo přednosti: **25.05.1995 US 1995/449975**

(40) Zveřejněno: **18.03.1998**

(Věstník č. 3/1998)

(47) Uděleno: **03.07.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/07506**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/037476**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 231/12

(73) Majitel patentu:

G. D. SEARLE & CO., Chicago, IL, US;

(72) Původce vynálezu:

Zhi Benxin, Hoffman Estates, IL, US;

Newaz Murad, Palatine, IL, US;

Talley John J., Brentwood, MO, US;

Bertenshaw Stephen, Brentwood, MO, US;

(74) Zástupce:

Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy pyrazolů

(57) Anotace:

Řešení poskytuje účinnou syntézu pyrazolů, vhodnou k bezpečnému zavedení způsobu ve velkém měřítku a zvláště pro syntézu proveditelnou v jedné nádobě. Řešení se týká způsobu přípravy pyrazolů obsahující kroky, kterými jsou tvorba 4-halogenfenyl-butan-1,3-dionu (nebo jeho keto-enol tautomeru) a reakce uvedeného dionu s benzensulfonamidem za vzniku [3-halogenalkyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamidu.

CZ 292320 B6

Způsob přípravy pyrazolů

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy pyrazolů.

Dosavadní stav techniky

10

Pyrazoly byly rozsáhle popsány jako farmaceutická terapeutika zahrnující, mezi jinými, protizánětlivé a antidiabetické látky. Teprve nedávno byly [3-halogenalkyl-1H-pyrazol-1-yl]-benzensulfonamidy rozpoznány jako účinná antiinflatatoria bez vedlejších účinků, které jsou běžně spojeny s takovými protizánětlivými látkami. Vyšlo najevo, že není znám žádný způsob

15

přípravy těchto látek, zvláště komerční, v jedné nádobě, proveditelná syntéza zavádějící běžné výchozí materiály a reagenty.

20

Tvorba halogenovaných 1-aryl-butan-1,3-dionů byla popsána [K. Joshi a kol., *Pharmazie*, 34, 68-9 (1979); K. Joshi a kol., *J. Ind. Chem. Soc.*, 60, 1074 - 6 (1983); R. Yo a S. Livingstone, *Aust. J. Chem.*, 21, 1781 - 7 (1968); CA 2, 041, ZA 7, 104, 221 a DE A 429 674].

25

Dále byla popsána příprava pyrazolů kondenzací diketonů a hydrazinů [EP 418 845, EP 554 829, T. Nishiwaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 42, 3024 - 26 (1969); J. Wright a kol. *J. Med. Chem.*, 7, 102 - 5 (1963); a R. Soliman a H. Feid-Allah, *J. Pharm. Sci.*, 70, 602 - 5 (1980)].

30

Nicméně tyto přípravy neposkytují komerčně dostupné způsoby. Navíc vyžadují izolaci diketonového meziproductu, která přispívá k nákladům a složitosti syntézy. Dostupný způsob přípravy 1,3,4,5-substituovaných pyrazolů nebyl dříve popsán. Tyto pyrazoly byly indikovány jako látky mající farmaceutickou aktivitu zahrnující hypoglykemickou aktivitu a protizánětlivou

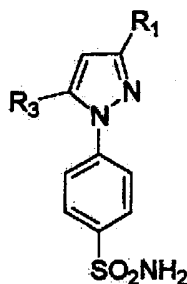
Podstata vynálezu

35

Vynález poskytuje účinnou syntézu pyrazolů, vhodnou k bezpečnému zavedení způsobu ve velkém měřítku a zvláště pro syntézu proveditelnou v jedné nádobě. Vynález se týká způsobu přípravy pyrazolů obsahující kroky, kterými jsou tvorba 4-halogenfenyl-butan-1,3-dionu (nebo jeho keto-enol tautomeru) a reakce uvedeného dionu s benzensulfonamidem za vzniku [3-halogenalkyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamidu.

40

Způsob přípravy pyrazolů majících obecný vzorec II



(II),

kde

45 R₁ je halogen(C₁-C₂₀)alkyl;

5 R_3 je vybrán z cyklo(C_3-C_{10})alkenylu, arylu sestávajícího z nejvýše tří fenylových kruhů, které jsou případně vzájemně kondenzovány a nenasyčeného heteroarylu sestávajícího z 3 až 10 členného heterocyklického kruhu obsahujícího nejvýše 5 heteroatomů nezávisle vybraných z N, O a S, přičemž je případně kondenzován k arylu, jak definováno výše,

10 R_3 je případně substituován ve vhodné pozici jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu, (C_1-C_{10})alkylthio, (C_1-C_{10})alkylsulfonylu, kyano, nitro, halogen(C_1-C_{20})alkylu, (C_1-C_{20})alkylu, hydroxylu, (C_2-C_{20})alkenylu, hydroxy(C_1-C_{10})alkylu, karboxylu, cyklo(C_3-C_{10})alkylu, (C_1-C_{10})-alkylamino, di(C_1-C_{10})alkylamino, (C_1-C_{10})alkoxykarbonylu, aminokarbonylu, (C_1-C_{10})alkoxy, halogen(C_1-C_{10})alkoxy, aminosulfonylu, amino skupiny částečně nasycené heterocyklo skupiny sestávající z 3 až 7členných kruhů, přičemž 1 až 4 členy kruhu jsou nezávisle vybrány z N, O a S a je případně kondenzován k arylu, jak definováno výše; jehož podstatou je, že se

15 sloučenina obecného vzorce IV



kde R_3 je, jak je definováno výše,

nechá reagovat sází a sloučeninou obecného vzorce V



20

kde R_1 je, jak definováno výše,

R_5 je (C_1-C_{10})alkyl,

25 za vzniku diketonu obecného vzorce III



kde R_1 a R_3 jsou, jak definováno výše,

30 který se nechá reagovat ve vhodném rozpouštědle obsahujícím vodnou směs alkoholu a kyseliny, s 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinem nebo jeho solí.

S výhodou 4-aminosulfonylphenylhydrazin je 4-(aminosulfonyl)phenylhydrazin hydrochlorid.

35 Podle výhodného provedení vynálezu je halogenalkylester vybrán z ethyl-(trifluoracetátu), methyl-(trifluoracetátu), methyl-(difluoracetátu), ethyl-(difluoracetátu), ethyl-(pentafluoropropionátu), ethyl-(heptafluorbutyrátu), a methyl-(2-chlor-2,2-difluoracetátu).

Báze je s výhodou alkoholát alkylického kovu, výhodněji methoxid sodný.

40 Podle dalšího výhodného provedení podle vynálezu se připraví pyrazol obecného vzorce II, jak je definován výše, kde

R_1 je halogen(C_1 – C_{10})alkyl; s výhodou je R_1 vybrán z fluormethylu, difluormethylu, trifluormethylu, chlormethylu, dichlormethylu, trifluoromethylu, pentafluorethylu, heptafluoropropylu, difluorchlormethylu, dichlorfluormethylu, difluorethylu, difluorpropylu, dichlorethylu, a dichlorpropylu; nejlépe je R_1 vybrán z trifluormethylu, difluormethylu, pentafluormethylu a heptafluorpropylu;

R_3 je vybrán z cyklo(C_3 – C_7)alkylu, cyklo(C_3 – C_7)alkenylu, arylu a 5- nebo 6-členného heterocyklu, jak jsou definovány výše; kde R_3 je případně substituován ve vhodné pozici s jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu, kyano, nitro, hydroxyl, karboxyl, cyklo(C_1 – C_{10})alkyl, aminokarbonyl, (C_1 – C_6)alkylthio, (C_1 – C_6)alkyl, (C_2 – C_6)alkenyl, (C_1 – C_6)alkoxykarbonyl, halogen(C_1 – C_6)alkyl, (C_1 – C_6)alkoxy, hydroxy(C_1 – C_6)alkyl, halogen(C_1 – C_6)alkoxy, (C_1 – C_6)N-alkylamino, N,N-di(C_1 – C_6)alkylamino, amino skupina a 5- nebo 6-členný heterocyklo, jak je definován výše; s výhodou je R_3 vybrán z fenylu, naftylu, bifenylu, cyklohexylu, cyklopentylu, cykloheptylu, 1-cyklohexenylu, 2-cyklohexenylu, 3-cyklohexenylu, 4-cyklohexenylu, 1-cyklopentenylu, 4-cyklopentenylu, benzofurylu, 2,3-dihydrobenzofurylu, 1,2,3,4-tetrahydronaftylu, benzothienylu, indenylu, indanylu, indolyly, dihydroindolyly, chromanylu, benzopyranu, thiochromanylu, benzotriopyranu, benzodioxolyly, benzodioxanylu, pyridylu, thienylu, thiazolyly, oxazolyly, furylu a pyrazinyly; kde R_3 je případně substituován jedním nebo více zbytky vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylthio, methylu, ethylu, propylu, izopropylu, terc.butylu, izobutylu, hexylu, ethylenylu, propenylu, methoxysulfonylu, kyano, karboxylu, methoxykarbonylu, ethoxykarbonylu, izopropoxykarbonylu, terc.butoxykarbonylu, propoxykarbonylu, butoxykarbonylu, izobutoxykarbonylu, pentoxykarbonylu, aminokarbonylu, fluormethylu, difluormethylu, trifluormethylu, chlormethylu, dichlormethylu, trichlormethylu, pentafluorethylu, heptafluorpropylu, bromdifluormethylu, difluorchlormethylu, dichlorfluormethylu, difluorethylu, difluorpropylu, dichlorethylu, dichlorpropylu, hydroxy, methoxy, methylenedioxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, hydroxypropylu, hydroxyizopropylu, hydroxymethylu, hydroxyethylu, trifluormethoxy, amino, N-methylamino, N-ethylamino, N-ethyl-N-methylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, piperidinyly, piperazinyly, morfolino, cyklohexylu, cyklopropylu, cyklobutylu, a nitro, nejlépe je R_3 fenyl případně substituovaný ve vhodné pozici jedním nebo více substituenty vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylu, ethylu, ethoxy, ethoxy, methylthio a hydroxylu; R_5 je (C_1 – C_6)alkyl, s výhodou je R_5 vybrán z methylu a ethylu.

Výhodnými pyrazoly připravenými způsobem podle vynálezu jsou 4-[5-(4-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid, 4-[5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-difluormethyl-1-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid.

Výhodné rozpouštědlo, použité ve způsobu podle vynálezu, je vybráno z etherů, alkoholů a jejich vodných směsí, výhodněji jde o směs methylterc.butyletheru a vodného ethanolu.

Dalším výhodným provedením podle vynálezu je způsob přípravy pyrazolů majících obecný vzorec II, jak je uvedeno výše, kde

R_1 je vybrán z trifluormethylu, difluormethylu, pentafluormethylu a heptafluorpropylu; a

R_3 je fenyl případně substituován jedním neb více zbytky vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylu, ethylu, methoxy, ethoxy, methylthio a hydroxylu;

přičemž se v methyl-terc.butyletheru smíchá acetofenon obecného vzorce IV



(IV),

kde R_3 je, jak definováno výše,

alkylhalogenacetát obecného vzorce V



kde R_3 je definováno výše, R_5 je ethyl, methoxid sodný,

načež se tato směs nechá reagovat s vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, ethanolu a 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinem, nebo jeho soli.

Acetofenon je s výhodou vybrán z 4'-chloracetofenonu, 4'-methylacetofenonu, 3'-fluor-4'-methoxyacetofenonu a 4'-fluoracetofenonu, a

R_1 je trifluoromethyl nebo difluoromethyl.

Ještě dalším způsobem podle vynálezu je přípravy pyrazolů majících obecný vzorec II, jak je definován výše,

kde

R_1 je halogen($\text{C}_1\text{--C}_{20}$)alkyl;

R_3 je vybrán z cyklo($\text{C}_3\text{--C}_{10}$)alkylu, cyklo($\text{C}_3\text{--C}_{10}$)alkenylu, arylu a heteroarylu, jak jsou definovány výše;

příčemž R_3 je případně substituován ve vhodné pozici jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu, ($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkylthio, ($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkylsulfonylu, kyano, nitro, halogen($\text{C}_1\text{--C}_{20}$)alkylu, alkylu, hydroxylu, ($\text{C}_2\text{--C}_{10}$)alkenylu, hydroxy($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkylu, karboxylu, cyklo($\text{C}_3\text{--C}_{10}$)alkylu, ($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkylamino, di($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkylamino, ($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkoxykarboxylu, aminokarboxylu ($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkoxy, halogen($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkoxy, amino skupiny, aminosulfonylu a heterocyklo, jak je definováno výše; přičemž se

sloučenina obecného vzorce IV



kde R_3 je, jak definováno výše,

nechá reagovat s bázi a sloučeninou obecného vzorce V



kde R_3 je, jak definováno výše,

R_5 je ($\text{C}_1\text{--C}_{10}$)alkyl,

za vzniku diketonu obecného vzorce III



kde R₁ a R₃ jsou, jak definováno výše,

- 5 přičemž se pH roztoku diketonu a rozpouštědla obsahujícího vodný alkohol upraví na hodnotu pod 7 a nechá se reagovat s 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinem nebo jeho solí.

4-Aminosulfonylphenylhydrazin je s výhodou 4-(aminosulfonyl)phenylhydrazin hydrochlorid.

- 10 Halogenalkylester je s výhodou vybrán z ethyl-(trifluoracetátu), methyl-(trifluoracetátu), methyl-(difluoracetátu), a methyl-(2-chlor-2,2-difluormacetátu).

Báze je s výhodou alkoholát alkylického kovu, výhodněji methoxid sodíku.

- 15 Způsobem podle vynálezu, popsaným výše, se připraví pyrazoly obecného vzorce II, kde

- R₁ je halogen(C₁–C₆)alkyl, s výhodou je R₁ vybrán z fluormethylu, difluormethylu, trifluormethylu, chlormethylu, dichlormethylu, trichlormethylu, pentafluorethylu, heptafluopropylu, difluormchlormethylu, dichlorfluormethylu, difluorethylu, difluorpropylu, dichlorethylu, a dichlorpropylu, s výhodou je R₁ vybraný z trifluormethylu, difluormethylu, pentafluormethylu a heptafluopropylu;

- R₃ je vybrán z cyklo(C₃–C₇)alkylu, cyklo(C₃–C₇)alkenylu, arylu a 5- nebo 6-členného heteroarylu, jako jsou definovány výše, R₃ je případně substituován ve vhodné pozici s jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu, kyano, nitro, hydroxy, karboxy, cyklo(C₁–C₁₀)alkylu, aminokarbonylu, (C₁–C₆)alkylthio, (C₁–C₆)alkylu, (C₂–C₆)alkenylu, (C₁–C₆)alkoxykarbonylu, halogen(C₁–C₆)alkylu, (C₁–C₆)alkoxy, hydroxy(C₁–C₆)alkylu, halogen(C₁–C₆)alkoxy, (C₁–C₆)N-alkylamino, N,N-di-(C₁–C₆)alkylamino, amino skupiny a 5- nebo 6-členný heterocyklo, jak je definován výše, s výhodou je R₃ vybrán z fenylu, naftylu, bifenylu, cyklohexylu, cyklopentylu, cykloheptylu, 1-cyklohexenylu, 2-cyklohexenylu, 3-cyklohexenylu, 4-cyklohexenylu, 1-cyklopentenylu, 4-cyklopentenylu, benzoforylu, 2,3-dihydrobenzofurylu, 1,2,3,4-tetrahydrofthylu, behzothienylu, indenylu, indanylu, indolyly, dihydrodioxolyly, benzodioxanylu, pyridylu, thienylu, thiazolyly, oxazolyly, furyly a pyrazinylu, R₃ je případně substituován jedním nebo více zbytky vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylthio, methylu, ethylu, propylu, izopropylu, terc.butylu, izobutylu, hexylu, ethylenylu, propenylu, methylsulfonylu, kyano, karboxy, methoxykarbonylu, ethoxykarbonylu, izopropoxykarbonylu, terc.butoxykarbonylu, propisylkarbonylu, butoxykarbonylu, izobutoxykarbonylu, pentoxykarbonylu, aminokarbonylu, fluormethylu, difluormethylu, trifluomethylu, chlormethylu, dichlormethylu, trichlormethylu, pentafluorethylu, heptafluopropylu, bromdifluormethylu, dichlorchlormethylu, dichlorfluormethylu, difluorethylu, difluorpropylu, dichlorethylu, dichlorpropylu, hydroxy, methoxy, methylenedioxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, hydroxypropylu, hydroxyizopropylu, hydroxymethylu, hydroxyethylu, trifluormethoxy, amino, N-methylamino, N-ethylamino, N-ethyl-N-methylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, piperidinyly, piperazinyly, morfolino, cyklohexylu, cyklopropylu, cyklobutylu, a nitro, výhodně je R₃ fenyl případně substituovaný ve vhodné pozici jedním nebo více substituenty vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylu, ethylu, methoxy, ethoxy, methylthio a hydroxy; a

- R₅ je (C₁–C₆)alkyl, s výhodou je vybrán z methylu a ethylu.

50

Výhodnými pyrazoly, připravenými způsobem podle vynálezu, jsou 4-[5-(4-methylfenyl)-3-trifluomethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid a 4-[5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-difluoromethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid.

- 5 Jako vodný alkohol se s výhodou použije vodný ethanol.

Podle dalšího výhodného provedení lze způsob přípravy pyrazolů podle vynálezu provést tak, že se upraví pH roztoku obsahujícího vodný alkohol a diketon obecného vzorce III



- 10 kde R_1 , R_3 jsou, jak definovány výše,

na hodnotu pod 7 a nechá se reagovat s 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinem a jeho solí.

- 15 Ještě dalším výhodným provedením podle vynálezu je způsob přípravy pyrazolů obecného vzorce II, jak je definován výše, kde

R_1 je vybrán z trifluomethylu, difluormethylu, pentafluor-methylu a heptafluorpropylu; a

- 20 R_3 je fenyl případně substituován jedním nebo více zbytky vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylu, ethylu, methoxy, ethoxy, methylthio a hydroxyly; přičemž se v methyl-terc.butyletheru smíchá acetofenon obecného vzorce IV



kde R_3 je jak definován výše,

- 25 alkylhalogenacetát obecného vzorce V

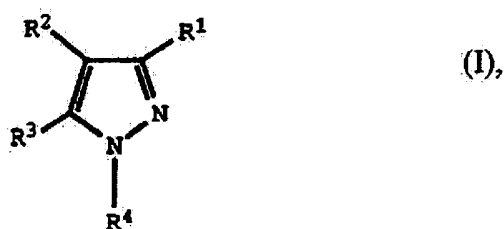


kde R_3 je definován výše, R_5 je ethyl, methoxid sodný,

- 30 načež se přidá vodný roztok ethanolu, upraví se pH pod 7 a nechá reagovat s 4-(aminosulfonyl)-fenylhydrazinem, nebo jeho solí.

Acetofenon je s výhodou vybrán z 4'-chloracetofenonu, 4'-methylacetofenonu, 3'-fluor-4'-methoxyacetofenonu a 4'-fluoracetofenonu, a R_1 je trifluomethyl nebo difluormethyl.

Vynález se také týká způsobu tvorby pyrazolů obecného vzorce I



kde R^1 je halogenalkyl;

5 kde R^2 je vybráno z hydrido, alkylu, kyano, hydroxyalkylu, cykloalkylu, alkylsulfonylu a halogenu;

kde R^3 je vybrán z cykloalkylu, cykloalkenylu, arylu a heteroarylu; kde R^3 je volitelně substituovaný v substituované poloze s jedním či více substituenty vybranými z halogenu, alkylthio, 10 kyano, nitro, halogenalkylu, alkylu, hydroxyly, alkenylu, hydroxyalkylu, karboxylu, cykloalkylu, alkylamino, dialkylamino, alkoxykarbonylu, aminokarbonylu, alkoxy, halogenalkoxy, heterocyklo a amino; a

15 kde R^4 je aryl substituovaný v substituovatelné poloze aminosulfonylem.

Způsob obsahuje tyto kroky: tvorbu 4-halo-1-fenylbutan-1,3-dionu reakcí ketonu s báží a halogenalkylesterem, a tvorbu 3-halogenalkyl-1H-pyrazolů reakcí zmíněného dionu s příslušným arylhydrazinem, nebo jeho solí.

20 S výhodou R^1 je nižší halogenalkyl, R^2 je vybrán ze substituentů hydrido, nižší alkyl, kyano, nižší hydroxyalkyl, nižší cykloalkyl, nižší alkylsulfonyl a halo; R^3 je vybrán ze substituentů nižšího cykloalkylu, nižšího cykloalkenylu, arylu a nižšího heteroarylu, kde R^3 je volitelně substituovaný v substituovatelné poloze s jedním či více substituenty vybranými z halogenu, kyano, nitro, hydroxyly, karboxylu, cykloalkylu, aminokarbonylu, nižší alkylthio, nižšího alkyl, nižšího 25 alkenylu, nižšího alkoxykarbonylu, nižšího halogenalkylu, nižšího alkoxy, nižšího hydroxyalkylu, nižšího N-alkylamino, nižšího N,N-dialkylamino, 5- nebo 6-členného heterocyklo a amino; a R^4 je aryl substituovaný v substituovatelné poloze aminosulfonylem.

30 R^1 je s výhodou vybrán ze substituentů fluomethyl, difluomethyl, trifluormethyl, chlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, pentafluorethyl, heptafluorpropyl, difluorchlormethyl, dichlorfluormethyl, difluorethyl, difluorpropyl, dichlorethyl a dichlorpropyl; R^2 je vybrán ze substituentů hydrido, methyl, ethyl, izopropyl, terc.butyl, izobutyl, hexyl, kyano, fluor, chlor, brom, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklobutyl, hydroxypropyl, hydroxymethyl, a hydroxypropyl; R^3 je vybrán ze substituentů fenyl, naftyl, bifenyl, cyklohexyl, 35 cyklopentyl, cykloheptyl, 1-cyklohexenyl, 2-cyklohexenyl, 3-cyklohexenyl, 4-cyklohexenyl, 1-cyklopentenyl, 4-cyklopentenyl, benzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, benzothienyl, indenyl, indanyl, indolyl, dihydroindolyl, chromanyl, benzopyran, thiochromanyl, benzothiopyran, benzodioxolyl, benzodioxanyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, furyl, pyrazinyl; kde R^3 je volitelně substituován v substituovatelné poloze jedním či více substituenty 40 vybranými ze zbytků fluor, chlor, brom, methylthio, methyl, ethyl, propyl, izopropyl, terc.butyl, izobutyl, hexyl, ethenyl, propenyl, methylsulfonyl, kyano, karboxyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl, propoxykarbonyl, butoxykarbonyl, izobutoxykarbonyl, pentoxykarbonyl, aminokarbonyl, fluoromethyl, difluormethyl, trifluoromethyl, chlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, pentafluoroethyl, heptafluorpropyl, 45 bromodifluormethyl, difluorchlormethyl, dichlorofluormethyl, difluoroethyl, difluorpropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxyl, methoxy, methylenedioxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy,

5 aminosulfonyl, hydroxypropyl, hydroxyizopropyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, trifluoromethoxy, amino, N-methylamino, N-ethylamino, N-ethyl-N-methylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, piperidinyl, piperazinyl, morfolino, cyklohexyl, cyklopropyl, cyklobutyl, a nitro; a R⁴ je fenyl substituovaný v substituovatelné pozici aminosulfonylem, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Termín „hydrido“ značí jednotlivý vodíkový atom (H). Tento hydrido radikál může být navázán, například, na kyslíkovém atomu, čímž tvoří hydroxylovou skupinu nebo dva hydrido radikály mohou být navázány na uhlíkový atom, čímž tvoří methylenovou (–CH₂–) skupinu. Kde je použit termín „alkyl“, jak samotný, tak v rámci jiných termínů, například „halogenalkyl“ a alkylsulfonyl“, zahrnuje lineární nebo rozvětvené uhlovodíkové zbytky mající jeden až asi dvacet uhlíkových atomů nebo, s výhodou jeden až asi dvanáct uhlíkových atomů. Výhodnější alkylové uhlovodíkové zbytky jsou uhlovodíkové zbytky „nižší alkyl“ mající jeden až asi deset uhlíkových atomů. Nejvýhodnější jsou nižší alkylenové uhlovodíkové zbytky mající jeden až asi šest uhlíkových atomů. Příklady takovýchto uhlovodíkových zbytků zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, izoamyl, hexyl a podobně. Termín „alkenyl“ zahrnuje lineární a rozvětvené uhlovodíkové zbytky mající alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík–uhlík na dva až asi dvacet uhlíkových atomů nebo, s výhodou, na dva až asi dvanáct uhlíkových atomů. Výhodnějšími alkenylovými uhlovodíkovými zbytky jsou uhlovodíkové zbytky „nižší alkenyl“ mající dva až asi šest uhlíkových atomů. Příklady takových uhlovodíkových zbytků zahrnují ethenyl, n-propenyl, butenyl, a tak podobně. Termín „halogen“ značí halogeny, například atomy fluoru, chloru, bromu nebo jodu. Termín „halogenalkyl“ označuje skupinu, kde jakýkoli jeden nebo více alkylových uhlíkových atomů je nahrazeno halogen skupinami definovanými výše. Specificky zahrnuty jsou monohalogenalkyl, dihalogenalkyl a polyhalogenalkyl. Monohalogenalkylová skupina může mít například v uhlíkovém zbytku atom jodu, bromu, chloru nebo fluoru. Dihalogen a polyhalogenalkylové skupiny mohou mít dva nebo více stejných halogen atomů nebo kombinaci různých halogen substituentů. „Nižší halogenalkyl“ označuje skupiny, které mají 1 až 6 uhlíkových atomů. Příklady halogenalkylových skupin zahrnují fluormethyl, difluormethyl, trifluomethyl, chlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, pentafluorethyl, heptafluorethyl, difluormethyl, dichlorfluormethyl, difluorethyl, difluorpropyl, dichlorethyl a dichlorpropyl. Termín „hydroxyalkyl“ označuje lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, která má jeden až deset uhlíkových atomů, z nichž kterýkoli může být nahrazen jedním nebo více hydroxylovými skupinami. Výhodnějšími hydroxyalkylovými skupinami jsou skupiny „nižší hydroxyalkyl“ mající jeden až šest uhlíkových atomů a jeden nebo více hydroxylových skupin. Příklady takových skupin zahrnují hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl a hydroxyhexyl. Termín „alkoxy“ označuje lineární nebo rozvětvené uhlovodíkové zbytky obsahující skupinu oxy, které všechny mají alkylovou část o jednom až asi deseti uhlíkových atomech. Výhodnějšími alkoxy skupinami jsou „nižší alkoxy“ zbytky mající jeden až šest uhlíkových atomů. Příklady takových skupin zahrnují methoxy, propoxy, butoxy a terc.butoxy. „Alkoxy“ skupiny mohou být dále substituovány jedním nebo více halogen atomy, například fluorem, chlorem, bromem a tak poskytovat „halogenalkoxy“ skupiny. Příklady takových substituentů zahrnují fluormethoxy, chlormethoxy, trifluormethoxy, trifluorethoxy, fluorethoxy a fluorpropoxy. Termín „aryl“, samotný nebo v kombinaci, značí karbocyklický aromatický systém obsahující jeden, dva nebo tři kruhy, kde takové kruhy mohou být vzájemně navázány vazbou nebo skupinou, která není součástí aromatického kruhu anebo mohou být kondenzované. Termín „aryl“ označuje aromatické uhlovodíkové zbytky, například fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indan a bifenyl. Termín „heterocyklo“ označuje nasycené, částečně nasycené a nenasycené uhlovodíkové zbytky cyklického tvaru obsahující heteroatom, kde heteroatomy mohou být dusík, síra a kyslík. Příklady nasycených heterocyklických uhlovodíkových zbytků zahrnují nasycenou 3 až 6-člennou heteromonocyklickou skupinu obsahující 1 až 4 atomy dusíku (například pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidino, piperazinyl, atd.); nasycenou 3 až 6-člennou heteromonocyklickou skupinu obsahující 1 až 2 kyslíkové atomy a 1 až 3 dusíkové atomy (například morfolinyl, atd.); nasycenou 3 až 6-člennou heteromonocyklickou skupinu obsahující 1 až 2 atomy síry a 1 až 3 atomy dusíku (například thiazolidinyl, atd.). Příklady částečně nasycených heterocyklických uhlovodíkových zbytků zahrnují dihydrothiofen,

dihydropyran, dihydrofuran, a dihydrothiazol. Termín „heteroaryl“ označuje nenasycené heterocyklické uhlovodíkové zbytky. Příklady nenasycených heterocyklických uhlovodíkových zbytků, též nazývaných „heteroaryl“ uhlovodíkové zbytky, zahrnují nenasycenou 5 až 6 člennou heteromonocyklickou skupinu obsahující 1 až 4 atomy dusíku, například pyrrol, pyrrolinyl, imidazol, pyrazol, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, triazol (například 4H-1,2,4-triazol, 1H-1,2,3-triazol, 2H-1,2,3-triazol, atd.), tetrazol (například 1H-tetrazol, 2H-tetrazol, atd.), atd.; nenasycenou kondenzovanou heterocyklickou skupinu obsahující 1 až 5 atomů dusíku, například indol, izoindol, indolizin, benzimidazol, chinol, izochinol, indazol, benzotriazol, tetrazolpyridazin (například tetrazolo[1,5-b]pyridazin, atd.), atd.; nenasycenou 3 až 6-člennou heteromonocyklickou skupinu obsahující atom kyslíku, například, pyran, 2-furyl, 3-furyl, atd.; nenasycenou 5 až 6-člennou heteromonocyklickou skupinu obsahující atom síry, například, 2-thienyl, 3-thienyl, atd.; nenasycenou 5- až 6-člennou heteromonocyklickou skupinu obsahující 1 až 2 atomy kyslíku a 1 až 3 atomy dusíku, například oxazol, izoxazol, oxadiazol (například, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, atd.) atd.; nenasycenou kondenzovanou heterocyklickou skupinu obsahující 1 až 2 atomy kyslíku a 1 až 3 atomy dusíku (například benzoxazol, benzoxadiazol, atd.); nenasycenou 5 až 6-člennou heteromonocyklickou skupinu obsahující 1 až 2 atomy síry a 1 až 3 atomy dusíku, například triazol, thiadiazol (např. 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol, atd.) atd.; nenasycenou kondenzovanou heterocyklickou skupinu obsahující 1 až 2 atomy síry a 1 až 3 atomy dusíku (například, benzothiazol, benzothiadiazol, atd.) a tak podobně. Termín také označuje uhlovodíkové zbytky, kde jsou heterocyklickými uhlovodíkovými zbytky kondenzovanými s arylovými uhlovodíkovými zbytky. Příklady takových kondenzovaných bicyklických uhlovodíkových zbytků zahrnují benzofuran, benzothiofen, a tak podobně. Uvedená „heterocyklická skupina“ může mít 1 až 3 substituenty jako jsou nižší alkyl, hydroxy, oxo, amino a nižší alkylamino. Výhodně heterocyklické uhlovodíkové zbytky zahrnují pěti až šesti členné kondenzované nebo nekondenzované uhlovodíkové zbytky. Výhodnější příklady heteroarylových uhlovodíkových zbytků zahrnují benzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, benzothienyl, indol, dihydroindol, chroman, benzopyran, thiochroman, benzothiopyran, benzodioxol, benzodioxan, pyridin, thienyl, thiazol, oxazol, furyl, a pyrazin. Termín „sulfonyl“ ať již samotný nebo ve spojení s jiným termínem, například alkylsulfonyl, označuje samostatné dvojnásobné zbytky $-\text{SO}_2-$. „Alkylsulfonyl“ značí alkylové uhlovodíkové zbytky navázané k sulfonylové skupině, kde alkyl je výše definován. Výhodnější alkylsulfonylové skupiny jsou zbytky „nižší alkylsulfonyl“ mající jeden až šest uhlíkových atomů. Příklady takových nižších alkylsulfonylových zbytků zahrnují methylsulfonyl, ethylsulfonyl a propylsulfonyl. Termín „arylsulfonyl“ označuje arylové uhlovodíkové zbytky definované výše, navázané k sulfonylové skupině. Příklady takových zbytků zahrnují fenylsulfonyl. Termíny „sulfamyl“, „aminosulfonyl“ a „sulfoamidyl“, ať již samotné nebo ve spojení s termínem, například „N-alkylaminosulfonyl“, „N-arylaminosulfonyl“, „N,N-dialkylaminosulfonyl“ a „N-alkyl-N-arylaminosulfonyl“, označující sulfonylový zbytek substituovaný jednou amino skupinou, tvořící sulfonamid ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$). Termíny „karboxy“ nebo „karboxyl“, ať již samotné nebo s jinými termíny, například „karboxyalkyl“, označují $-\text{CO}_2\text{H}$. Termíny „alkanoyl“ nebo „karboxyalkyl“ zahrnují skupiny mající karboxy skupinu výše definovanou, navázanou k alkylovému uhlovodíkovému zbytku. Substituenty alkanoyl mohou být substituované nebo nesubstituované, například formyl, acetyl, propionyl (propanoyl), butanoyl (butyryl), izobutanoyl (izobutyryl), valeryl (pentanoyl), izovaleryl, pivaloyl, hexanoyl a tak podobně. Termín „karbonyl“, ať již samotný nebo s jinými termíny, například „alkylkarbonyl“, označují $-(\text{C}=\text{O})-$. Termíny „alkylkarbonyl“ označuje skupiny mající karbonylovou skupinu substituovanou alkylovým zbytkem. Výhodnější alkylkarbonylové skupiny jsou skupiny „nižší alkylkarbonyl“ mající jeden až šest uhlíkových atomů. Příklady takových zbytků zahrnují methylkarbonyl a ethylkarbonyl. Termín „alkylkarbonylalkyl“ označuje alkylový zbytek substituovaný se skupinou „alkylkarbonyl“. Termín „alkoxykarbonyl“ značí skupinu obsahující alkoxy skupinu, výše definovanou, navázanou přes kyslíkový atom ke karbonylové skupině. Výhodněji, nižší alkoxykarbonyl“ označuje alkoxy skupinu mající jeden až šest uhlíkových atomů. Příklady takových esterových skupin „nižší alkoxykarbonyl“ zahrnují substituované nebo nesubstituované skupiny methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, butoxykarbonyl a hexyloxy-

karbonyl. Termín „aminokarbonyl“, když je užit sám nebo s jinými termíny, například „amino-karbonylalkyl“, „N-alkylaminokarbonyl“, „N-arylaminokarbonyl“, „N,N-dialkylamino-karbonyl“, „N-alkyl-N-arylaminokarbonyl“, „N-alkyl-N-hydroxyaminokarbonyl“ a „N-alkyl-hydroxy-aminokarbonylalkyl“, označuje amidovou skupinu o vzorci $-C(=O)NH_2$. Termín „aminoalkyl“ označuje alkylové uhlovodíkové zbytky substituované amino skupiny. Termín „alkylaminoalkyl“ označuje aminoalkylové skupiny mající atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou. Termín „aralkyl“ označuje arylem substituované alkylové uhlovodíkové zbytky. Výhodnější aralkylové uhlovodíkové zbytky jsou uhlovodíkové zbytky „nižší aralkyl“ mající arylové uhlovodíkové zbytky navázané k alkylovým uhlovodíkovým zbytkům o jednom až šesti uhlíkových atomech. Příklady takových uhlovodíkových zbytků o jednom až šesti uhlíkových atomech. Příklady takových uhlovodíkových zbytků zahrnují benzyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, fenylethyl a difenylethyl. Aryl ve zmíněném aralkylu může být navíc substituovaný halogenem, alkylem, alkoxy, halogenalkylem a halogenalkoxy. Termíny benzyl a fenylmethyl jsou vzájemně zaměnitelné. Termín „cykloalkyl“ označuje uhlovodíkové zbytky mající tři až deset uhlíkových atomů. Výhodnější cykloalkylové uhlovodíkové zbytky mají tři až deset uhlíkových atomů. Výhodnější cykloalkylové uhlovodíkové zbytky jsou uhlovodíkové zbytky „nižší cykloalkyl“ mající tři až sedm uhlíkových atomů. Příklady zahrnují uhlovodíkové zbytky jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl. Termín „cykloalkenyl“ označuje nenasycené cyklické uhlovodíkové zbytky mající tři až deset uhlíkových atomů, jako je cyklobutenyl, cyklopentenyl, cyklohexenyl a cykloheptenyl. Termín „alkylthio“ označuje skupiny obsahující lineární nebo rozvětvený alkylový uhlovodíkový zbytek, o jednom až deseti atomech uhlíku, navázaný k dvojbáznému atomu síry. Příkladem „alkylthio“ je methylthio, (CH_3-S-) . Termín „alkylsulfynyl“ označuje skupinu obsahující lineární nebo rozvětvený alkylový uhlovodíkový zbytek o jednom až deseti atomech uhlíku, navázaný k dvojbáznému $-S(=O)-$ atomu. Termíny „N-alkylamino“ a „N,N-dialkylamino“ značí amino skupiny, které byly substituovány s jedním respektive dvěma alkylovými uhlovodíkovými zbytky. Výhodnější alkylamino zbytky jsou „nižší alkylamino“ mající jeden nebo dva alkylové uhlovodíkové zbytky o jednom až šesti uhlíkových atomech, navázané k atomu dusíku. Vhodný „alkylamino“ může být mono nebo dialkylamino, například N-methylamino, N-ethylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino nebo podobně. Termín „arylamino“ značí amino skupiny, které byly substituovány s jedním nebo dvěma arylovými uhlovodíkovými zbytky, například N-fenylamino. „Arylamino“ skupiny mohou být dále substituovány na arylovém kruhu uhlovodíkového zbytku. Termín „aralkylamino“ značí amino skupiny, které byly substituovány s jednou nebo dvěma aralkylovými skupinami, například N-benzylamino. Termín „acyl“, ať již užit samotný nebo v termínu jako je „acylamino“, označuje skupinu tvořenou zbytkem po odstranění hydroxyly z organické kyseliny. Termín „ester“ zahrnuje alkylované karboxylové kyseliny nebo jejich ekvivalenty, například $(RCO-imidazol)$.

Hlavní syntetické postupy

Hlavní schémata přípravy pyrazolů obecných vzorců I – II jsou ukázány v následujících schématech, kde $R^1 - R^5$ jsou definovány výše.

Schéma I

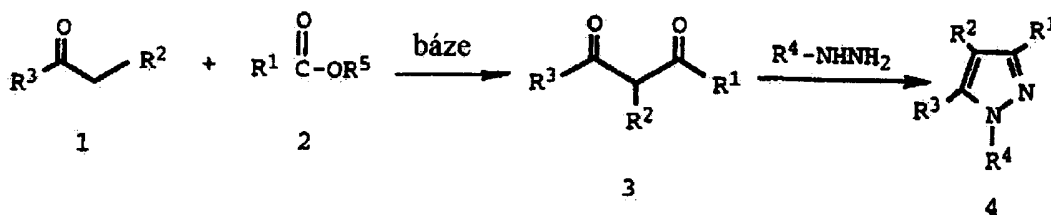


Schéma I syntézy ukazuje dva kroky způsobu přípravy. V kroku jedna je tvořen diketon **3** tak, že se na keton **1** působí bází a esterem **2** ve vhodném rozpouštědle. V kroku 2 a diketon **3** kondenzován s hydrazinem za vzniku pyrazolu **4**.

- 5 Vhodné báze zahrnují alkoholáty alkalických kovů a alkoholáty kovů alkalických zemin. Příklady alkoholátů alkalických kovů zahrnují lithiiummethoxid, natriummethoxyid, kaliummethoxid, lithiiumethoxid, natriumethoxid, kaliumethoxid, lithiumpropoxid, natriumpropoxid, kaliumpropoxid, lithiiumizopropoxid, natrium-izopropoxid, kaliumizopropoxid, lithiumbutoxid, natriumbutoxid, kaliumbutoxid, lithiiumizobutoxid, natriumizobutoxid, kaliumizobutoxid, lithiumterc.butoxid, natrium-terc. butoxid, kaliumterc.butoxid, lithiumpentoxid, natriumpentoxid, a kalium-peroxid. Příklady alkoxidů kovů alkalických zemin zahrnují kalciumdimethoxid, magneziumdimethoxid, kalciumdiethoxid, magneziumdiethoxid, kalciumdipropoxid, magneziumdipropoxid, kalcium-di(izopropoxid), magnezium-di(izopropoxid), kalciumdibutoxid, magneziumdibutoxid, kalcium-di(izobutoxid), a magnezium-di(izobutoxid).

S výhodou jsou používány alkoholáty alkalických kovů, a nejvýhodněji natriummethoxid.

- 20 Vhodná rozpouštědla zahrnují organická rozpouštědla, která jsou inertní za reakčních podmínek, například ethery, alifatické a aromatické uhlovodíky, cyklické nebo lineární amidy a alkoholy. Příklady takových etherů zahrnují diethylether, diizopropylether, dibutylether, ethylenglykoldimethylether, diethylenglykoldimethylether, dioxan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, a methylterc.butylether (MTBE). Výhodné jsou cyklické ethery a lineární ethery s vyššími molekulovými hmotnostmi, a nejvýhodnější je MTBE. Mohou být použity také směsi těchto rozpouštědel.
- 25 Příklady takových uhlovodíků zahrnují pentan, hexan, heptan, petrolethery, benzen, toluen a xylen. Příklady cyklického nebo lineárního amidu je N-nethylpyrrolidon. Příklady takových alkoholů zahrnují ethanol a izopropanol.

- 30 Mohou být použita nadbytečná množství reagentů, zvláště esteru a arylhydrazinu, ačkoli výhodná jsou ekvimolární množství.

- K reakci dochází při relativně nízkých reakčních teplotách. Například, diketon může vznikat při teplotě v rozmezí 15 ml až asi 70 ml. Výhodněji je tvořen při teplotě asi 20 ml až 60 ml. Pyrazol je s výhodou tvořen při teplotě refluxu, výhodněji při teplotě asi 50 ml až 60 ml.

- 35 S výhodou je pH reakční směsi před přidáním hydrazinu pod hodnotou 7. Výhodněji je přidán vodný roztok HCl před přidáním hydrazinu.

40 Schéma II

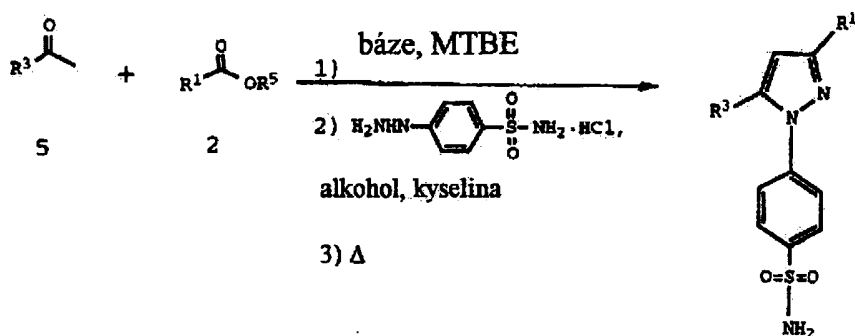


Schéma II syntézy ukazuje způsob přípravy 4-[3-halogenalkyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamidů. V kroku jedna je tvořen diketon 3 tak, že se na keton 5 působí bází s esterem 2 ve vhodném rozpouštědle. Diketon 3 je kondenzován, bez izolace a následného čištění, s hydrazinem za tvorby pyrazolu 6.

5

Vhodné báze zahrnují alkoholáty alkalických kovů. Příklady alkoholátů alkalických kovů zahrnují lithiummethoxid, natriummethoxid, kaliummethoxid, lithium-ethoxid, natriummethoxid, kaliummethoxid a lithiumpopoxid. S výhodou je používán natriummethoxid.

10

Vhodná rozpouštědla pro krok tvorby diketonu zahrnují organická rozpouštědla, která jsou inertní za reakčních podmínek, například ethery. Příklady takových etherů zahrnují diethylether, diodopropylether, dibutylether, ethylenglykoldimethylether, diethylenglykoldimethylether, dioxan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran a methyl-terc.butylether (MTBE). Výhodné jsou cyklické ethery a ethery s vyššími molekulovými hmotnostmi, nejvýhodnější je MTBE. Mohou být užity také směsi těchto rozpouštědel. Vhodná rozpouštědla pro krok tvorby pyrazolu zahrnují rozpouštědla mísitelná s vodou, například alkoholy a organické kyseliny. Příklady takových alkoholů zahrnují ethanol a izopropanol.

15

Mohou být použita nadbytečná množství reagentů, zvláště esteru a arylhydrazinu, výhodná jsou ekvimolární množství.

20

K reakci dochází při relativně nízkých reakčních teplotách. Například, diketon může být tvořen při teplotě v rozmezí asi 15 ml až 70 ml. Výhodněji je tvořen při teplotě asi 20 ml až 60 ml. Pyrazol je s výhodou tvořen při teplotě refluxu. S výhodou je tvořen při teplotě asi 50 ml až 60 ml.

25

S výhodou je pH reakční směsi před přidáním hydrazinu pod hodnotou 7. Výhodněji je před přidáním hydrazinu přidán vodný roztok HCl.

Další výhodou způsobu podle vynálezu je, že látky mohou projít výše uvedenými kroky bez purifikace meziproductových sloučenin. Nicméně, je-li purifikace žádána, mohou být uvedené meziproducty izolovány.

30

35 Příklady provedení vynálezu

Následující příklady obsahují podrobné popisy způsobů přípravy pyrazolů obecných vzorců I a II. Podrobné popisy spadají do rozsahu vynálezu, a slouží k osvětlení výše popsanych hlavních syntetických postupů, které tvoří část vynálezu. Tyto podrobné popisy jsou předkládány jen jako ilustrativní a nejsou zamýšleny tak, aby byly jakkoliv omezující. Všechny procentuální podíly jsou hmotnostní a teploty jsou ve stupních Celsia, pokud není uvedeno jinak.

40

Příklad 1

45

4-[5-(4-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzen sulfonamid

K roztoku ethyltrifluoracetátu (1,90 ml, 16,0 mmol) v 7 ml MTBE byl přidán 25% NaOMe (3,62 ml, 16,8 mmol). Dále byl přidán 4'-chloracetofenon (2,08 ml, 16,0 mmol) ve 2 ml MTBE. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. K výše uvedenému roztoku bylo přidáno 100 ml 90% EtOH, a následně 4M HCl (4,0 ml, 16 mmol) a 4-sulfonamidofenylhydrazin hydrochlorid (3,58 g, 16 mmol). Směs byla zahřívána k refluxu po dobu 3 hodin. Směs byla zahuštěna. Poté co bylo přidáno 30 ml vody, tvořila se pevná látka. Pevná látka byla zfiltrována a promyta 20 ml 60% EtOH, což dalo 4,50 g bílé pevné látky. Filtrát byl odpařen a převeden do ethylacetátu (100 ml), promyt v nasyceném NaHCO₃, a slané vodě, usušen nad MgSO₄ a zkoncentrován.

50

55

heptan byl přidán při teplotě varu směsi. Po ochlazení na 0 ml bylo získáno ještě 1,01 g produktu. Spojený výtěžek z prvních dvou výnosů byl 86 %.

5 Příklad 2

4-[5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-difluormethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid

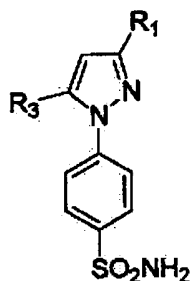
K roztoku 4'-methoxy-3'-fluoroacetofenonu (21,5 g, 128 mmol) ve 137 ml methyl-terc.butyl-etheru (MTBE) byl přidán ethyldifluoracetát (16,6 ml, 166 mmol) při 25 ml. Byl přidán natrium-methoxid (25 hmotn. %) v methanolu (35,0 ml, 154 mmol). Směs byla zahřívána k refluxu po dobu 3 hodin (teplota v nádobě dosáhla 54 ml za 15 minut). Byla připravena suspenze 4-sulfonamidofenylhydrazin hydrochloridu (28,6 g, 128 mmol) ve 200 ml EtOH. K výše uvedenému roztoku byla přidána voda (246 ml), 37% HCl (12,8 ml, 154 mmol) a 4-sulfonamidofenylhydrazin hydrochlorid (3,58 g, 16 mmol) ve 200 ml EtOH. Směs byla zahřívána k refluxu po dobu 3 hodin (teplota nádoby dosáhla 62 ml). Roztok byl ochlazen na 5±5 ml, čímž došlo k vysrážení produktu, který byl zfiltrován a promyt vodou. Produkt byl rekrystalizován z ethylacetátu a vody za vzniku bílé pevné látky (39,95 g, teplota tání 162 až 163 ml).

Z předešlého podrobného popisu může odborník v dané oblasti snadno zjistit podstatné charakteristiky vynálezu, a bez vychýlení se ze smyslu a šíře vynálezu, může provést různé změny a modifikace vynálezu a tak ho přizpůsobit rozličným užitím a podmínkám.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30 1. Způsob přípravy pyrazolů majících obecný vzorec II



(II),

kde

R₁ je halogen(C₁-C₂₀)alkyl;

35

R₃ je vybrán z cyklo(C₃-C₁₀)alkylu, cyklo(C₃-C₁₀)alkenylu, arylu sestávajícího z nejvýše tří fenylových kruhů, které jsou případně vzájemně kondenzovány a nenasyceného heteroarylu sestávajícího z 3 až 10 členného heterocyklického kruhu obsahujícího nejvýše 5 heteroatomů nezávisle vybraných z N, O a S, přičemž je případně kondenzován k arylu, jak definováno výše,

40

R₃ je případně substituován ve vhodné pozici jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu, (C₁-C₁₀)alkylthio, (C₁-C₁₀)alkylsulfonylu, kyano, nitro, halogen(C₁-C₂₀)alkylu, (C₁-C₂₀)alkylu, hydroxylu, (C₂-C₂₀)alkenylu, hydroxy(C₁-C₁₀)alkylu, karboxylu, cyklo(C₃-C₁₀)alkylu, (C₁-C₁₀)-alkylamino, di(C₁-C₁₀)alkylamino, (C₁-C₁₀)alkoxykarbonylu, aminokarbonylu, (C₁-C₁₀)alkoxy,

45

halogen(C₁–C₁₀)alkoxy, aminosulfonylu, amino skupiny částečně nasycené heterocyklo skupiny sestávající z 3 až 7 členných kruhů, přičemž 1 až 4 členy kruhu jsou nezávisle vybrány z N, O a S a je případně kondenzován k arylu, jak definováno výše;

- 5 **v y z n a č u j í s e t í m**, že sloučenina obecného vzorce IV



kde R₃, je jak definováno výše,

se nechá reagovat s bází a sloučeninou obecného vzorce V



10

kde R₁ je, jak definováno výše,

R₅ je (C₁–C₁₀)alkyl,

- 15 **z a v z n i k u d i k e t o n u o b e c n é h o v z o r c e I I I**



kde R₁ a R₃ jsou, jak definováno výše,

- 20 který se nechá reagovat ve vhodném rozpouštědle obsahujícím vodnou směs alkoholu a kyseliny, s 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinem nebo jeho solí.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í s e t í m**, že 4-aminosulfonylphenylhydrazin je 4-(aminosulfonyl)phenylhydrazin hydrochlorid.

- 25 3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í s e t í m**, že halogenalkylester je vybrán z ethyl-(trifluoracetátu), methyl-(trifluoracetátu), methyl-(difluoracetátu), ethyl-(difluoracetátu), ethyl-(pentafluorpropionátu), ethyl-(heptafluorbutyrátu), a methyl-(2-chlor-2,2-difluoracetátu).

- 30 4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í s e t í m**, že báze je alkoholát alkalického kovu.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í s e t í m**, že báze je methoxid sodný.

- 35 6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í s e t í m**, že

R₁ je halogen(C₁–C₁₀)alkyl;

- 40 R₃ je vybrán z cyklo(C₃–C₇)alkylu, cyklo(C₃–C₇)alkenylu, arylu a 5- nebo 6- členného hetero-arylu, jak jsou definovány v nároku 1; kde R₃ je případně substituován ve vhodné pozici jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu, kyano, nitro, hydroxylu, karboxylu, cyklo(C₁–C₁₀)alkylu, aminokarbonylu, (C₁–C₆)alkylthio, (C₁–C₆)alkylu, (C₂–C₆)alkenylu,

(C₁–C₆)alkoxykarbonylu, halogen(C₁–C₆)alkylu, (C₁–C₆)alkoxy, hydroxy(C₁–C₆)alkylu, halogen(C₁–C₆)alkoxy, (C₁–C₆)N-alkylamino, N,N-di(C₁–C₆)alkylamino, amino skupiny a 5- nebo 6-členného heterocyklu, jak je definován v nároku 1; a

5 R₅ je (C₁–C₆)alkyl.

7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že

10 R₁ je vybrán z fluormethylu, difluormethylu, trifluormethylu, chlormethylu, dichlormethylu, trichlormethylu, pentafluorethylu, heptafluorpropylu, difluorchlormethylu, dichlorfluormethylu, difluorethylu, difluorpropylu, dichlorethylu, a dichlorpropylu;

15 R₃ je vybrán z fenylu, naftylu, bifenylu, cyklohexylu, cyklopentylu, cykloheptylu, 1-cyklohexenylu, 2-cyklohexenylu, 3-cyklohexenylu, 4-cyklohexenylu, 1-cyklopentenylu, 4-cyklopentenylu, benzofurylu, 2,3-dihydrobenzofurylu, 1,2,3,4-tetrahydronaftylu, benzo-thienylu, indenylu, indanylu, indolyly, dihydroindolyly, chromanylu, benzopyranu, thio-chromanylu, benzotrhiopyranu, benzodioxolyly, benzodioxanylu, pyridylu, thienylu, thiazolyly, oxazolyly, furylu a pyrazinylu; kde R₃ je případně substituován jedním nebo více
20 zbytky vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylthio, methylu, ethylu, propylu, izopropylu, terc.butylu, izobutylu, hexylu, ethylenylu, propenylu, methoxysulfonylu, kyano, karboxylu, methoxykarbonylu, ethoxykarbonylu, izopropoxykarbonylu, terc.butoxykarbonylu, propoxykarbonylu, butoxykarbonylu, izobutoxykarbonylu, pentoxykarbonylu, aminokarbonylu, fluormethylu, difluormethylu, trifluormethylu, chlormethylu, dichlormethylu, trichlor-methylu, pentafluorethylu, heptafluorpropylu, bromdifluormethylu, difluorchlormethylu, dichlorfluormethylu, difluorethylu, difluorpropylu, dichlorethylu, dichlorpropylu, hydroxy,
25 methoxy, methylenedioxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, hydroxypropylu, hydroxyizopropylu, hydroxymethylu, hydroxyethylu, trifluormethoxy, amino, N-methylamino, N-ethylamino, N-ethyl-N-methylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, piperidinylu, piperazinyly, morfolino, cyklohexylu, cyklopropylu, cyklobutylu, a nitro; a

30 R₅ je vybrán z methyleny a ethyleny.

8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R₁ je vybrán z trifluormethylu, difluormethylu, pentafluormethylu a heptafluorpropylu, a

35 R₃ je fenyl případně substituovaný ve vhodné pozici jedním nebo více substituenty vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylu, ethylu, methoxy, ethoxy methylthio a hydroxylu.

40 9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že pyrazolem je 4-[5-(4-methyl-fenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid.

10. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že pyrazolem je 4-[5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-difluormethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid.

45 11. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rozpouštědlo je vybráno z etherů, alkoholů a jejich vodných směsí.

12. Způsob podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rozpouštědlo je směs methyl-terc.butyletheru a vodného ethanolu.

50

13. Způsob podle nároku 1 přípravy pyrazolů majících obecný vzorec II



kde

5 R_1 je vybraný z trifluormethylu, difluormethylu, pentafluormethylu a heptafluorpropylu; a

R_3 je fenyl případně substituovaný jedním nebo více zbytky vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylu, ethylu, methoxy, ethoxy, methylthio a hydroxylu;

10 **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v methyl-terc.butyletheru se smíchá acetofenon obecného vzorce IV



kde R_3 je, jak definován výše,

15 alkylhalogenacetát obecného vzorce V



kde R_3 je, jak definován výše, R_5 je ethyl,

methoxid sodný,

20

načež se tato směs nechá reagovat s vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, ethanolu a 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinem, nebo jeho solí.

25

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že acetofenon je vybraný z 4'-chlor-acetofenonu, 4'-methylacetofenonu, 3'-fluor-4'-methoxyacetofenonu a 4'-fluoracetofenonu, a

R_1 je trifluoromethyl nebo difluoromethyl.

15. Způsob podle nároku 1 přípravy pyrazolů majících obecný vzorec II



kde

- 5 R_1 je halogen(C_1-C_{20})alkyl;
- R_3 je vybrán z cyklo(C_3-C_{10})alkylu, cyklo(C_3-C_{10})alkenylu, arylu a heteroarylu, jak je definován v nároku 1;
- 10 přičemž R_3 je případně substituován ve vhodné pozici jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu (C_1-C_{10})alkylthio, (C_1-C_{10})alkylsulfonylu, kyano, nitro, halogen(C_1-C_{20})alkylu, alkylu, hydroxylu, (C_2-C_{10})alkenylu, hydroxy(C_1-C_{10})alkylu, karboxylu, cyklo(C_3-C_{10})alkylu, (C_1-C_{10})alkylamino, di(C_1-C_{10})alkylamino, (C_1-C_{10})alkoxykarbonylu, amino-
- 15 karbonylu, (C_1-C_{10})alkoxy, halogen(C_1-C_{10})alkoxy, amino skupiny, aminosulfonylu a heterocyklu, jak je definován v nároku 1,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce IV

kde R_3 je, jak definováno výše,

20

se nechá reagovat s bázi a sloučeninou obecného vzorce V

kde R_3 je, jak definováno výše,

25

 R_5 je (C_1-C_{10})alkyl,

za vzniku diketonu obecného vzorce III

kde R_1 a R_3 jsou, jak definováno výše,

30

příčemž se pH roztoku diketonu a rozpouštědla obsahujícího vodný alkohol upraví na hodnotu pod 7 a nechá se reagovat s 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinem nebo jeho solí.

5 16. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazin je 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazin hydrochlorid.

10 17. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že halogenalkylester je vybrán z ethyl-(trifluoracetátu), methyl-(trifluoracetátu), methyl-(difluoracetátu), ethyl-(difluoracetátu), ethyl-(pentafluorpropionátu), ethyl-(heptanfluorbutyrátu), a methyl-(2-chlor-2,2-difluoracetátu).

18. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že báze je alkoholát alkalického kovu.

15 19. Způsob podle nároku 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že báze je methoxid sodíku.

20. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že

R_1 je halogen(C_1-C_6)alkyl;

20 R_3 je vybrán z cyklo(C_3-C_7)alkylu, cyklo(C_3-C_7)alkenylu, arylu a 5- nebo 6-členného heteroarylu, jak jsou definovány v nároku 1;

25 R_3 je případně substituován ve vhodné pozici s jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu, kyano, nitro, hydroxy, karboxy, cyklo(C_1-C_{10})alkylu, aminokarbonylu, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylu, (C_2-C_6)alkenylu, (C_1-C_6)alkoxykarbonylu, halogen(C_1-C_6)alkylu, (C_1-C_6)-alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkylu, halogen(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)N-alkylamino, N,N-di(C_1-C_6)alkylamino, amino skupiny a 5- nebo 6-členného heterocyklu, jak je definován v nároku 1; a

30 R_5 je (C_1-C_6)alkyl.

21. Způsob podle nároku 20, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že

35 R_1 je vybrán z fluormethylu, difluormethylu, trifluormethylu, chlormethylu, dichlormethylu, trichlormethylu, pentafluorethylu, heptafluorpropylu, difluorchlormethylu, dichlorfluormethylu, difluorethylu, difluorpropylu, dichlorethylu, a dichlorpropylu;

40 R_3 je vybrán z fenylu, naftylu, bifenylu, cyklohexylu, cyklopentylu, cykloheptylu, 1-cyklohexenylu, 2-cyklohexenylu, 3-cyklohexenylu, 4-cyklohexenylu, 1-cyklopentenylu, 4-cyklopentenylu, benzofurylu, 2,3-dihydrobenzofurylu, 1,2,3,4-tetrahydronaftylu, benzothienu, indenylu, indanylu, indoly, dihydroindoly, chromanylu, benzopyranu, thiochromanylu, benzotrhiopyranu, benzodioxoly, benzodioxanylu, pyridylu, thienylu, thiazoly, oxazoly, furylu a pyraziny;

45 R_3 je případně substituován jedním nebo více zbytky vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylthio, methylu, ethylu, propylu, izopropylu, terc.butylu, izobutylu, hexylu, ethylenylu, propenylu, methoxysulfonylu, kyano, karboxy, methoxykarbonylu, ethoxykarbonylu, izopropoxykarbonylu, terc.butoxykarbonylu, propoxykarbonylu, butoxykarbonylu, izobutoxykarbonylu, pentoxykarbonylu, aminokarbonylu, fluormethylu, difluormethylu, trifluormethylu, chlormethylu, dichlormethylu, trichlormethylu, pentafluorethylu, heptafluorpropylu, bromdifluormethylu, difluorchlormethylu, dichlorfluormethylu, difluorethylu, difluorpropylu, dichlorethylu, dichlorpropylu, hydroxy, methoxy, methylenedioxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, hydroxypropylu, hydroxyizopropylu, hydroxymethylu, hydroxyethylu, trifluormethoxy, amino, N-methylamino, N-ethylamino, N-ethyl-N-methylamino, N,N-

55

dimethylamino, N,N-diethylamino, piperidinyly, piperazinyly, morfolino, cyklohexyly, cyklopropyly, cyklobutyly, a nitro; a

R₅ je vybrán z methyleny a ethyleny.

22. Způsob podle nároku 21, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R₁ je vybrán z trifluormethylu, difluormethylu, pentafluormethylu a heptafluorpropyly; a

R₃ je fenyl případně substituovaný ve vhodné pozici jedním nebo více substituenty vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylu, ethyly, methoxy, ethoxy, methylthio a hydroxyly.

23. Způsob podle nároku 22, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že pyrazolem je 4-[5-(4-methyl-fenyl)-3-trifluormethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid.

24. Způsob podle nároku 22, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že pyrazolem je 4-[5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-difluormethyl-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid.

25. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vodný alkohol je vodný ethanol.

26. Způsob podle nároku 15 přípravy pyrazolů majícího obecný vzorec II



kde

R₁ je halogenalkyl; a

R₃ je vybrán z cykloalkyly, cykloalkenyly, arylu a heteroaryly;

R₃ je případně substituován ve vhodné pozici jedním nebo více zbytky vybranými z halogenu, alkylthio, alkylsulfonyly, kyano, nitro, halogenalkyly, alkylu, hydroxyly, alkylenyly, hydroxyalkyly, karboxyly, cykloalkyly, alkylamino, dialkylamino, alkoxykarbonyly, aminosulfonyly, alkoxy, halogenalkoxy, aminosulfonyly, heterocyklo a amino skupiny;

v y z n a č u j í c í s e t í m, že upraví se pH roztoku obsahujícího vodný alkohol a diketon obecného vzorce III



kde R₁, R₃ jsou, jak definovány výše,

na hodnotu pod 7 a nechá se reagovat s 4-(aminosulfonyl)fenylhydrazinem a jeho soli:

27. Způsob podle nároku 1 přípravy pyrazolů majících obecný vzorec II



kde

5 R_1 je vybraný z trifluoromethylu, difluormethylu, pentafluormethylu a heptafluorpropylu; a

R_3 je fenyl případně substituován jedním nebo více zbytky vybranými z fluoru, chloru, bromu, methylu, ethylu, methoxy, ethoxy, methylthio a hydroxylu;

10 **vyznačující se tím**, že v methyl-terc.butyletheru se smíchá acetofenon obecného vzorce IV



kde R_3 je jak definován výše,

15 alkylhalogenacetát obecného vzorce V



kde R_3 je jak definován výše, R_5 je ethyl, methoxid sodný,

20 načež se přidá vodný roztok ethanolu, upraví se pH na 7 a nechá se reagovat s 4-amino-sulfonyl)fenylhydrazinem, nebo jeho solí.

28. Způsob podle nároku 27, **vyznačující se tím**, že acetofenon je vybraný z 4'-chloracetofenonu, 4'-methylacetofenonu, 3'-fluor-4'-methoxyacetofenonu a 4'-fluoracetofenonu, a

25 R_1 je trifluomethyl nebo difluormethyl.

30

Konec dokumentu
