



(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 300 544 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 231/06
A 61 K 31/415
C 07 D 231/38
C 07 D 213/82

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 340 830 4	(22)	18.05.90	(44)	17.06.92
(31)	89/11654	(32)	20.05.89	(33)	GB
	89/11655		20.05.89		
	90/03044		10.02.90		

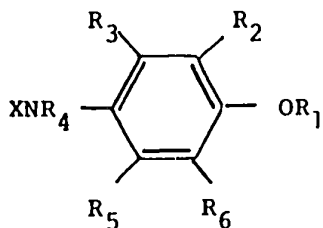
- (71) siehe (73)
 (72) Bantick, John R.; Hardern, David N.; Appleton, Richard A.; Dixon, John; Wilkinson, David J., GB
 (73) FISON'S PLC, Leicestershire LE11 0BB, GB
 (74) Wuesthoff & Wuesthoff, Patentanwälte, Schweigerstraße 2, W - 8000 München 90, DE

(54) Entzündungshemmende Aminophenolderivate

(57) Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I bereitgestellt, worin beispielsweise bedeuten:

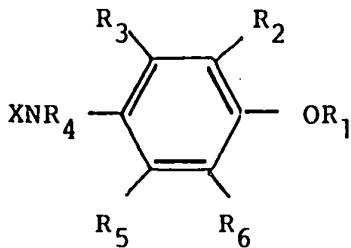
- R₁ C(O)YZ oder SO₂R₁₀,
 Y eine Einfachbindung, O, NR₁₁ oder CO,
 R₁₁ H oder Alkyl,
 Z H eine gegebenenfalls substituiertes Alkyl,
 R₁₀ Alkyl,
 R₂, R₃ H, Alkyl, Alkoxy oder Halogen,
 R₄ H oder Alkyl,
 R₅, R₆ H, Alkyl, Alkoxy oder Halogen,
 X einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring.

Formel I



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



dadurch gekennzeichnet, daß

R₁ C(O)YZ oder SO₂R₁₀ darstellt,

Y eine Einfachbindung, O, NR₁₁ oder CO darstellt,

Z Wasserstoff, Alkyl oder Alkyl, substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, die unter Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, CONR₁₂R₁₃, Arylalkoxy, Ar₁, heterocyclischem Ring, Halogen, Cyan oder NR₁₄R₁₅ ausgewählt werden, darstellt,

R₂, R₃, R₅ und R₆, die gleich oder unterschiedlich sein können, Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen darstellen, vorausgesetzt, daß mindestens eins von R₂ und R₆ etwas anderes als Wasserstoff ist, R₄ und R₁₁, die gleich oder unterschiedlich sein können, Wasserstoff oder Alkyl darstellen,

R₁₀ Alkyl darstellt,

X einen heterocyclischen Ring darstellt, der wahlweise durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, die unter Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Hydroxyalkyl, Halogen, CONR₁₆R₁₇, NR₁₈R₁₉ oder Ar₂ ausgewählt werden,

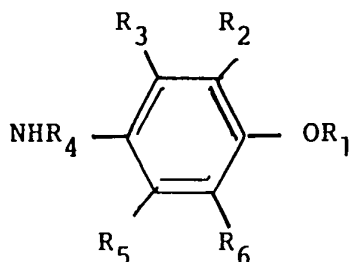
Ar₁ und Ar₂, die gleich oder unterschiedlich sein können, Aryl oder Aryl, substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, die unter Halogen, Nitro, Alkoxy, Carboxy, Alkyl, oder Trihaloalkyl ausgewählt werden, darstellen, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ und R₁₉, die gleich oder unterschiedlich sein können, Wasserstoff, Alkyl oder Benzyloxycarbonyl darstellen, oder ein pharmazeutisch akzeptables N-Oxid, N-Alkyl, Salz, Ester oder Amidderivat derselben, das umfaßt

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel II



II

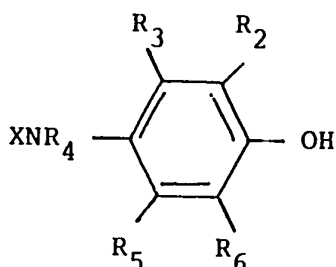
in der L₁ eine Abgangsgruppe und X wie vorstehend definiert ist, mit einer Verbindung der Formel III



III

in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ wie vorstehend definiert sind,

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



IV

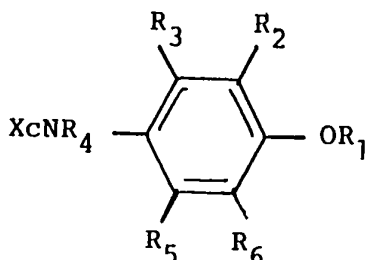
in der X, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ wie vorstehend definiert sind, mit einer Verbindung der Formel V



V

in der L₂ eine Abgangsgruppe und R₁ wie vorstehend definiert ist,

- c) Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X einen ungesättigten heterocyclischen Ring darstellt, durch Oxydierung einer entsprechenden Verbindung der Formel VI



VI

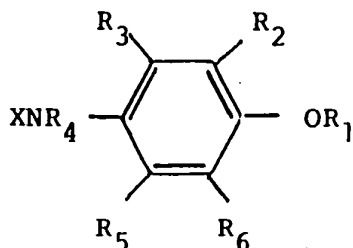
in der Xc einen entsprechenden heterocyclischen Ring darstellt, der stärker gesättigt ist als X und R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ wie vorstehend definiert sind,

- d) Herstellung einer Verbindung der Formel I, die einen oder mehrere, mindestens zwei, Kohlenstoffatome enthaltende Alkylsubstituenten trägt, durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der der (die) geeignete(n) Substituent(en) eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Zweifach- oder Dreifachbindungen enthält (enthalten).
- e) Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X durch Cyclohexyl substituiert ist, durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der X durch Phenyl substituiert ist,
- f) Herstellung einer Verbindung der Formel I, die durch eine oder mehrere der OH, NHR₁₄- oder COCH/Gruppen substituiert ist, die die Entfernung einer Schutzgruppe von einer entsprechenden Verbindung der Formel I umfaßt, die eine geschützte OH-, NHR₁₄- oder COOH-Gruppe trägt.
- g) Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der Z eine durch eine Cyangruppe substituierte Alkylgruppe darstellt, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der Z eine durch Halogen substituierte Alkylgruppe darstellt, mit einem Cyanidsalz;
- h) Herstellung einer Verbindung der Formel I, die ein N-Alkylsalz ist, durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der X einen Stickstoff enthaltenden heterocyclischen Ring darstellt, mit einem Alkylierungsmittel.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R₁ C(O)Z darstellt.
 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß R₂ und R₆ beide Alkyl darstellen.
 4. Verfahren nach jedem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß R₃ und R₅ beide Wasserstoff darstellen.
 5. Verfahren nach jedem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß X einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring, der 1 bis 3 Heteroatome, die unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt wurden, enthält, der wahlweise durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, die unter Alkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Hydroxyalkyl, Halo, CONH₂, NH₂ oder Ar₂ ausgewählt wurden.
 6. Verfahren nach jedem der Ansprüche 2 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß X Pyrazol darstellt, das wahlweise durch Ar₂ substituiert ist.
 7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I wie in Anspruch 1 definiert, **dadurch gekennzeichnet**, daß es sich handelt um
 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylacetat,
 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylmethoxyacetat,
 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylcyanacetat
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

Entzündungshemmende Aminophenolderivate

Die Erfindung betrifft neuartige Verbindungen, Zusammensetzungen derselben und Methoden zu ihrer Herstellung.

Gemäß der Erfindung wird eine Verbindung der Formel I verfügbar gemacht:



I

in der

R₁ C(O)YZ oder SO₂R₁₀ darstellt,

Y eine Einfachbindung, O, NR₁₁ oder CO darstellt,

Z Wasserstoff, Alkyl oder Alkyl, substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, die unter Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, CONR₁₁, R₁₃, Arylalkoxy, Ar₁, heterocyclischen Ringen Halogen, Cyan oder NR₁₄, R₁₅ ausgewählt wurden, darstellt,

R₂, R₃, R₅ und R₆, die gleich oder unterschiedlich sein können, stellen Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen dar,

R₄ und R₁₁, die gleich oder unterschiedlich sein können, stellen Wasserstoff oder Alkyl dar,

R₁₀ stellt Alkyl dar,

X stellt einen heterocyclischen Ring dar, der wahlweise durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, die unter Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Hydroxyalkyl, Halogen, CONR₁₆, R₁₇, NR₁₈, R₁₉ oder Ar₂ ausgewählt wurden,

Ar₁ und Ar₂, die gleich oder unterschiedlich sein können, stellen Aryl oder Aryl, substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, die unter Halogen, Nitro, Alkoxy, Carboxy, Alkyl oder Trihaloalkyl ausgewählt wurden, dar,

R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ und R₁₉, die gleich oder unterschiedlich sein können, stellen Wasserstoff, Alkyl oder

Benzyloxycarbonyl dar, oder ein pharmazeutisch akzeptables N-Oxid, N-Alkyl, Salz, Ester oder Amidderivat desselben zur Verwendung als pharmazeutisches Mittel.

Gemäß der Erfindung werden ferner die neuartigen Verbindungen der Formel I und Derivate derselben – wie vorstehend definiert – verfügbar gemacht, vorausgesetzt, daß mindestens eine von R₂ und R₆ eine andere Substanz als Wasserstoff ist.

Gemäß der Erfindung wird ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verfügbar gemacht, das umfaßt:

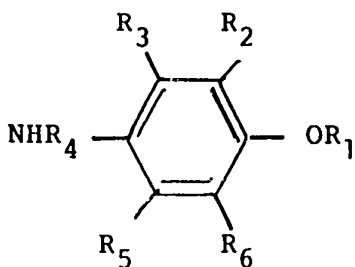
a) Umsetzung einer Verbindung der Formel II

X-L₁

II

in der L₁ eine Abgangsgruppe und

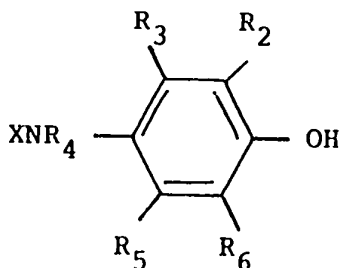
X wie in Anspruch 1 definiert ist, mit einer Verbindung der Formel III



III

in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ wie in Anspruch 1 definiert sind

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



IV

in der X, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ wie vorstehend definiert sind, mit einer Verbindung der Formel V

R₁L₂

V

in der L₂ eine Abgangsgruppe und R₁ wie vorstehend definiert ist,

- c) Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X einen ungesättigten heterocyclischen Ring darstellt, durch Oxydieren einer entsprechenden Verbindung der Formel VI



in der XC einen entsprechenden heterocyclischen Ring darstellt, der stärker gesättigt ist als X und R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ wie in Anspruch 1 definiert sind.

- d) Herstellung einer Verbindung der Formel I, die einen oder mehr mindestens zwei Kohlenstoffatome enthaltende Alkylsubstituenten trägt, durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der der (die) geeignete(n) Substituent(en) eine oder mehr Kohlenstoff-Kohlenstoff-Zweifach- oder Dreifachbindungen enthält (enthalten);
- e) Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X durch Cyclohexyl substituiert ist, durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der X durch Phenyl substituiert ist;
- f) Herstellung einer Verbindung der Formel I, die durch eine oder mehrere von OH, NHR₁₄ oder COOH substituiert ist, die die Entfernung einer Schutzgruppe von einer entsprechenden Verbindung der Formel I, die eine geschützte OH-NHR₁₄- oder COOH-Gruppe trägt, umfaßt.
- g) Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der Z ein durch Cyan substituiertes Alkyl darstellt, durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der Z durch Halogen substituiertes Alkyl darstellt, mit einem Cyanidsalz,
- h) Herstellung einer Verbindung der Formel I, die ein N-Alkylsalz ist, durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der X einen Stickstoff enthaltenden heterocyclischen Ring darstellt, mit einem Alkylierungsmittel.

Weitere die Herstellung der Verbindungen der Formel I und der Zwischenprodukte derselben betreffende Einzelheiten werden in den Beispielen gegeben.

Verbindungen der Formel II können nach der Methode von Verfahren b) aus dem entsprechenden 4-Aminophenol hergestellt werden. Solche 4-Aminophenole sind entweder bekannt oder können nach herkömmlichen Methoden aus bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Bestimmte Verbindungen der Formel IV sind entweder aus der EP-A-254 259 oder der EP-A-178 035 bekannt. Bestimmte Zwischenprodukte der Formel IV sind neuartig. Folglich werden in einem weiteren Aspekt der Erfindung Verbindungen der Formel IVa verfügbar gemacht,



in der X_a 1H-Pyrazol-3-yl, substituiert durch 1-Phenyl oder 1-Trifluormethylphenyl, darstellt, R_{2a} und R_{6a}, die gleich oder unterschiedlich sein können, unter niederem Alkyl, Halogen und niederem Alkoxy ausgewählt werden, und sowohl R_{3a} als auch R_{5a} Wasserstoff darstellen.

Die neuartigen Phenole der Formel IV können nach den in den vorstehend erwähnten europäischen Patentanmeldungen dargelegten Methoden oder nach den hierin beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel VI können nach Methoden hergestellt werden, die denjenigen gleichen, die in den Verfahren (a), (b), (d), (e), (f), (g) oder (h) beschrieben werden.

Die Verbindungen der Formeln II und V sind entweder bekannt oder können nach herkömmlichen Methoden, die an sich bekannt sind, aus bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I können durch Umsetzung der freien Base mit einer geeigneten Säure hergestellt werden. Die Säureadditionssalze können durch die Einwirkung einer stärkeren Base in die entsprechende freie Base umgewandelt werden.

Die vorstehend beschriebenen Verfahren können Verbindungen der Formel I oder Derivate derselben ergeben. Im Geltungsbereich der Erfindung ist es ferner möglich, jedes so hergestellte Derivat zu behandeln, um die freie Verbindung der Formel I freizusetzen, oder ein Derivat in ein anderes Derivat umzuwandeln.

Pharmazeutisch akzeptable Derivate von Verbindungen der Formel I schließen pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze ein. Geeignete Salze schließen Salze oder Mineralsäuren, beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure oder organische Säuren wie Ameisen-, Essig- oder Milchsäure ein.

Wenn die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, kann sie pharmazeutisch akzeptable Salz-, Ester oder Amidderivate bilden. Geeignete Salze schließen Ammonium-, Alkalimetall- (z. B. Natrium-, Kalium und Lithium) und Erdalkalimetall- (z. B. Calcium oder Magnesium) Salze ein. Geeignete Ester schließen einfache Ester niederer Alkyle, z. B.

Ethylester, ein. Die Amide können beispielsweise unsubstituiert oder Mono- oder Di-C1 bis 6-alkyl- oder -phenylamide sein und können mittels herkömmlicher Techniken, z. B. der Umsetzung eines Esters der entsprechenden Säure mit Ammoniak oder einem geeigneten Amin hergestellt werden.

Wir bevorzugen Verbindungen der Formel I, in der R_1 C(O)YZ darstellt.

Wir bevorzugen Verbindungen, in der Y eine Einfachbindung ist. Wenn Y eine Einfachbindung ist, ziehen wir es vor, daß Z etwas anderes als Wasserstoff ist. Wenn Z ein Alkyl darstellt, ziehen wir es vor, daß Alkyl ein niederes Alkyl, besonders Alkyl C1 bis C4, darstellt. Die Alkylgruppe kann gesättigt oder ungesättigt, gerade oder verzweigt sein. Einzelne Alkylgruppen, die Erwähnung verdienen, schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl und tert. Butyl ein. Wenn das Alkyl substituiert ist, bevorzugen wir es tri-, di- und besonders monosubstituiert.

Der (die) Substituent(en) können sich an jedem Teil der Alkylgruppe befinden. Wir bevorzugen jedoch die Verbindungen, die einen einzigen Substituenten am Ende der Alkylgruppe enthalten. Spezielle Substituenten, die Erwähnung verdienen, schließen Hydroxy; niedere Alkoxy, z. B. Methoxy oder Ethoxy; niedere Acyloxy, speziell C1 bis C4-Acyloxy, beispielsweise Acetoxy, Propanoxyloxy; CONH₂; Phenylalkoxy, besonders Phenylmethoxy; Halogen, besonders Brom und spezielle Chlor; Cyan oder NH₂ ein.

Wir bevorzugen Verbindungen der Formel I, in der mindestens eine von R₂, R₃, R₅ und R₆ etwas anderes als Wasserstoff ist. Wir bevorzugen im besonderen die Verbindungen, in denen mindestens zwei von R₂, R₃, R₅ und R₆ etwas anderes als Wasserstoff sind. Besonders bevorzugt werden die Verbindungen, in denen R₂ und R₆ etwas anderes als Wasserstoff sind. Besonders wünschenswert ist, daß X einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring darstellt, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, die unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt werden.

Besondere heterocyclische Gruppen, die X vertreten kann, schließen Pyrazolyl, besonders 1H-3-Pyrazolyl, ein.

Wenn X substituiert ist, ist es besonders wünschenswert, daß es durch drei, zwei oder am besten durch einen Substituenten substituiert ist, die (der) unter Alkyl, besonders niederem Alkyl, spezielle Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl; Cycloalkyl, z. B. Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl und besonders Cyclohexyl; Alkoxy, besonders niederem Alkoxy, spezielle Alkoxy C1 bis C4; Alkoxy-carbonyl, besonders niederem Alkoxy-carbonyl, speziell Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl und tert. Butoxy-carbonyl; Carboxy; Hydroxyalkyl, besonders Hydroxy- niederem Alkyl, einschließlich Monohydroxy, C1 bis C6-Alkylgruppen wie z. B. Hydroxymethyl, 2-Hydroxymethyl, 3-Hydroxypropyl; Halogen, einschließlich Chlor, Fluor, Brom und Iod; Amino oder Ar₂ ausgewählt werden (wird). Besondere Arylgruppen, die Ar₂ darstellen kann, schließen Naphthalenyl und besonders Phenyl, das wahlweise durch drei, zwei oder vorzugsweise einen Substituenten substituiert ist, die (der) unter Halogen ausgewählt wurde(n), z. B. Chlor, Fluor oder Brom; Alkoxy, vorzugsweise niederes Alkoxy, z. B. Methoxy oder Ethoxy; Carboxy; Alkyl, besonders niederes Alkyl, z. B. Methyl, Ethyl, Propyl oder Trihaloalkyl, besonders Trihalo-niederes Alkyl, spezielle CF₃ oder CH₂CF₃, ein.

Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Derivate derselben sind nützlich, weil sie bei Tieren eine pharmakologische Aktivität aufweisen. Die Verbindungen sind als entzündungshemmende Mittel mit breitem Wirkungsspektrum wirksam, insbesondere wirken sie als Inhibitoren der Lipoxigenasen, z. B. der 5-, 12- und 15-Lipoxygenase.

Die Verbindungen sind zur Behandlung oder Prophylaxe entzündlicher Prozesse bei Säugetieren, einschließlich des Menschen, besonders bei Rheumatismus, Psoriasis, entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen und anderen mit Entzündungen einhergehenden Leiden, besonders denjenigen, an denen Lipoxigenase- und Cyclooxygenaseprodukte beteiligt sind, angezeigt. Für die vorstehend erwähnten Anwendungen wird die verabreichte Dosis natürlich von der verwendeten Verbindung, der Art und Weise der Verabreichung und der gewünschten Behandlung abhängig sein. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Ergebnisse erzielt, wenn die Verbindung in einer Tagesdosis von etwa 0,1 mg bis 60 mg pro Körpergewicht des Tieres, vorzugsweise in geteilten Dosen 1- bis 4mal pro Tag oder in einer Form für verzögerte Freisetzung verabreicht wird. Für den Menschen bewegt sich die tägliche Gesamtdosis zwischen 7,0 mg und 4,2 g und die für die orale Verabreichung geeigneten Einheitsdosisformen umfassen von 2,0 mg bis 4,2 g der Verbindung, gemischt mit einem festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägermittel oder Verdünnungsmittel.

Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Derivate derselben können entweder allein oder in der Form geeigneter medizinischer Präparate für die enterale, parenterale oder lokale Anwendung verabreicht werden. Folglich kann die neue Verbindung mit pharmazeutisch akzeptablen Adjuvantien, Verdünnungsmitteln oder Trägersubstanzen zusammengesetzt sein.

Wir bevorzugen eine Zusammensetzung, die bis zu 50, besser bis zu 25 Masseanteile in % der Verbindung der Formel I oder des pharmazeutisch akzeptablen Derivats derselben enthält.

Die Verbindung der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Derivate derselben haben den Vorteil, daß sie im Vergleich zu Verbindungen ähnlicher Struktur weniger toxisch, wirksamer, länger wirksam und stärker sind, einen größeren Aktivitätsbereich haben, weniger Nebenwirkungen hervorrufen, selektiver und einfacher zu absorbieren sowie stabiler sind oder andere nützliche pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die Erfindung wird durch nachfolgende Beispiele veranschaulicht, in denen die Temperaturen in Grad Celsius angegeben sind.

A. Herstellung von Zwischenprodukten

Beispiel A

4-Amino-2,6-dimethylphenylacetat

Acetylchlorid (5,6 ml) wurde bei 0°C langsam zu 2,6-Dimethyl-4-nitrophenol (10 g) und Triethylamin (21 ml) in trockenen Dichlormethan (100 ml) zugegeben. Nach 16 Stunden wurde das Gemisch mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu Acetat eingedampft (9,4 g), Schmelzpunkt 109–110°C. Das Acetat wurde über Platinoxid 4 Stunden lang in Ethanol bei atmosphärischem Druck hydrogeniert. Filtration, Eindampfung und Kristallisation (Ethylacetat/Hexan) des Rückstandes ergaben das in der Überschrift genannte Acetat (5,6 g), Schmelzpunkt 82–83°C.

Beispiel B

4-Amino-3,6-dimethoxy-2-methylphenol

Sulfanilsäure (10,8g) wurde wie in „Organic Syntheses“, Sammelband 2, S. 35 beschrieben diazotiert. Nach 20 Minuten wurde die erhaltene Suspension zu einer eiskalten Lösung von 3,6-Dimethoxy-2-methylphenol (8,1 g) und Natriumhydroxid (10,8g) in Wasser (100ml) zugegeben. Nach einer Stunde wurde das Gemisch auf 45–50°C erhitzt, und Natriumhydrogensulfid (22,2 g) wurde portionsweise zugegeben. Nachdem der rote Farbstoff beseitigt war, wurde das Gemisch abgekühlt. Es ergab einen gelben Niederschlag des Hydrogensulfitsalzes (10g) des in der Überschrift genannten Phenols.

Beispiel C

Unter Verwendung der in Beispiel B beschriebenen Methode wurden die folgenden Phenole über ihre Hydrogensulfitsalze hergestellt:

- 4-Amino-2,6-dimethylphenol;
- 4-Amino-2,3,4,5-tetramethylphenol;
- 4-Amino-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol.

Beispiel D

2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenol

2,6-Dimethyl-4-aminophenol (15 g) und 4,5-Dihydro-1-phenyl-1H-pyrazol-3-amin (17,6g) wurden mit p-Toluensulfonsäure (0,2g) 1 Stunde lang unter Stickstoff bei 160°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter HCL sowie Wasser gewaschen. Eindampfung und Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) ergab 4-(4,5-Dihydro-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-dimethylphenol (14,2g), Schmelzpunkt 154–158°C. Diese Substanz wurde 3 Stunden lang in Toluol (40ml) mit 10% Palladium auf Holzkohle (10g) unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wurde filtriert und eingedampft und ergab nach Kristallisation aus Cyclohexan/Ethylacetat die in der Überschrift genannte Verbindung (8g), Schmelzpunkt 154–155°C.

Beispiel E

Die folgenden Zwischenprodukte wurden nach der Methode von Beispiel D hergestellt:

- 2,3,5,6-Tetramethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenol, Schmelzpunkt 160–162°C;
- 3,6-Dimethoxy-2-methyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenol, Schmelzpunkt 107–108°C;
- 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenol, Schmelzpunkt 114–115°C;
- 2,6-Dichlor-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenol, Schmelzpunkt 144–146°C.

Beispiel F

2,6-Dimethyl-4-(N-methyl-N-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenol

Natriumcyanotetrahydridoborat (5,4g) wurde zu 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenol (8g), Essigsäure (2,8ml) und wäßrigem 40% Formaldehyd (3,1 ml) in Acetonitril (40ml) zugegeben. Nach 2 Stunden wurde das Gemisch rasch mit Wasser abgekühlt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung, danach mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan) und ergab das in der Überschrift genannte Produkt (3g), Schmelzpunkt 139–140°C (aus Ethanol).

Beispiel G

Das folgende Zwischenprodukt wurde nach der in Beispiel F dargelegten Methode hergestellt:

2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[N-methyl-N-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]phenol, Schmelzpunkt 117–118°C.

Beispiel H

2-Ethylsulfanyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-1-naphtho-[2,3-b]pyran-4-on

Die in der Überschrift genannte Verbindung (Schmelzpunkt 158–159°C) wurde aus 1-(3-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethanon durch Kondensation mit Kohlendisulfid, Alkylierung mit Ethyliodid und Oxidation nach den in J. Heterocyclic Chem. Bd. 18 (1981), S. 697 beschriebenen Methoden hergestellt.

Beispiel I

5,6-Diethoxy-2-methylsulfonyl-1H-benzimidazol

Die in der Überschrift genannte Verbindung (Schmelzpunkt 182–184°C) wurde durch Alkylieren (Methyliodid) und Oxidieren aus 5,6-Diethoxy-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-thion hergestellt.

Beispiel J

Folgendes wurde nach den in der EP-A-254259 beschriebenen Methoden aus dem entsprechenden Aminoheterocyclen hergestellt:

- 2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-yl)aminophenol, Schmelzpunkt 188–190°C;
- 4-(4-Chlor-6-methylpyrimidin-2-yl)amino-2,6-dimethylphenol, Schmelzpunkt 160–163°C

B. Herstellung von Verbindungen der Formel I

Die folgenden Verbindungen der Formel I wurden aus den vorstehend beschriebenen Zwischenprodukten oder aus im Fachgebiet bekannten Verbindungen, einschließlich der in der EP-A-254259 und in der EP-A-178035 beschriebenen Verbindungen hergestellt.

Beispiel 1**4-[4,5-Dihydro-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]amino-2,6-dimethylphenylacetat**

4,5-Dihydro-1-phenyl-1H-pyrazol-3-amin (0,16g), 4-Amino-2,6-dimethylphenylacetat (0,2g) und Toluol-4-sulfonsäure (0,02g) wurden unter Stickstoff 8 Stunden lang in Toluol unter Rückflußkühlung erhitzt. Eindampfen und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat [95:5]) des Rückstandes ergaben das in der Überschrift genannte Produkt (0,15g) in Form eines Feststoffes.

Beispiel 2

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode wurde die folgende Verbindung hergestellt:

- 4-[4,5-Dihydro-1-(3-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amino-2,6-dimethylphenylacetat, Schmelzpunkt 190–191 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-[6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-1-naphtho-]2,3-b[pyran-2-yl]aminophenylacetat (aus dem als Zwischenprodukt vorliegenden Sulfoxid von Beispiel H), Schmelzpunkt 224–226 °C;
- 4-(5,6-Diethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)amino-2,6-dimethylphenylacetat (aus dem Zwischenprodukt von Beispiel I), Schmelzpunkt 91–94 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(chinolin-2-yl)aminophenylacetat (aus 2-Chlorochinolin), Schmelzpunkt 154–155 °C.
- 4-(3-Aminocarbonylpyridin-2-yl)amino-2,6-dimethylphenylacetat (aus 2-Chlornicotinamid), Schmelzpunkt 209–211 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(2-pyrimidinyl)aminophenylacetat (aus 2-Chlorpyrimidin).

Beispiel 3**4-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-di(prop-2-enyl)phenylacetat****a) 4-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2-(prop-2-enyl)phenol**

4-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl (19g) wurde zu Natriumhydrid (4,0g einer 50%igen Suspension, ölfrei) in trockenem Dimethylformamid (150ml) zugegeben. Nach 0,5 Stunden wurde Allylbromid (7,2 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 16 Stunden lang gerührt, dann in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert.

Eindampfen des Lösungsmittels und Chromatographie (Kieselgel/Dichlormethan) ergaben 1-Phenyl-N-(4-[prop-2-enyl]oxyphenyl)-1H-pyrazol-3-amin (21,9g), Schmelzpunkt 80–81 °C. Dieser Feststoff (2,9g) wurde unter Stickstoff 5 Stunden lang bei 200 °C erhitzt. Die Chromatographie (Kieselgel/Dichlormethan) ergab das in der Unterüberschrift genannte Produkt als zähflüssiges Öl (1,4g). Auffallende ¹H-NMR (DMSO): 8,7 (1H, s, NH); 8,4 (1H, s, OH); 6,0 (1H, m, =CH=); 5,1 (2H, dd, =CH₂); 3,25 (2H, d, OCH₂).

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

Das in der Unterüberschrift von (a) genannte Produkt (10,5g) wurde durch gleiche Verfahren wie in (a) zu 1-Phenyl-N-(3-[prop-2-enyl]-4-[prop-2-enyl]oxyphenyl)-1H-pyrazol-3-amin (7,6g, Öl) und danach in das in der Unterüberschrift genannte Phenol umgewandelt (5,5g), Schmelzpunkt 87–88 °C.

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

Dem Produkt von Schritt (b) (5,0g) in Dichlormethan (100ml), das 4-Dimethylaminopyridin (10mg) und Triethylamin (2,1 ml) enthält, wurde unter Rühren langsam Acetylchlorid (1,1 ml) zugegeben. Nach 6 Stunden wurde Wasser zugegeben, und nach dem Eindampfen der organischen Phase wurde der Rückstand chromatographiert (Kieselgel/Dichlormethan) und danach aus Cyclohexan auskristallisiert, und es ergab sich das in der Überschrift genannte Produkt (4,5g), Schmelzpunkt 110–111 °C.

Beispiel 4

Die folgenden Verbindungen wurden nach der in Beispiel 3c) beschriebenen Methode aus dem entsprechenden Phenol und einem geeigneten Carbonyl- oder Sulfonylchlorid hergestellt:

- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylbutanoat, Schmelzpunkt 138–140 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-2,2-dimethylpropanoat, Schmelzpunkt 139–140 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylphenylcarbonat, Schmelzpunkt 138–139 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylmethylcarbonat, Schmelzpunkt 110–112 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylbenzoat, Schmelzpunkt 144–145 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylmethansulfonat, Schmelzpunkt 144–145 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-2-methylpropanoat, Schmelzpunkt 127–128 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylphenylmethylcarbonat, Schmelzpunkt 105–106 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-4-methoxybenzoat, Schmelzpunkt 185–187 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylmethoxyacetat, Schmelzpunkt 149–150 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylchloracetat, Schmelzpunkt 141–142 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-(1,1-dimethylethyl)carbonat, Schmelzpunkt 122–123 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-4-nitrobenzoat, Schmelzpunkt 210–211 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylbutylcarbonat, Schmelzpunkt 72–73 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-3-pyridincarboxylat, Schmelzpunkt 158–160 °C;
- 4-(4-Chlor-6-methylpyrimidin-2-yl)amino-2,6-dimethylphenylacetat, Schmelzpunkt 143–144 °C;
- 4-(4-Chlor-6-methylpyrimidin-2-yl)amino-2,6-dimethylphenylmethoxyacetat, Schmelzpunkt 126–127 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-yl)aminophenylacetat, Schmelzpunkt 176–177 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-4-chlorbenzoat, Schmelzpunkt 166–167 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-3-methoxypropanoat, Schmelzpunkt 125–126 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-dimethylcarbammat, Schmelzpunkt 171–173 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-4-dimethylamino-4-oxobutanoat, Schmelzpunkt 210–211 °C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylacetoxethanoat, Schmelzpunkt 127–128 °C;

- x) Methyl-2,6-dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylpropandioat, Schmelzpunkt 112–113°C;
 y) Methyl-2,6-dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-1,5-pentandioat, Schmelzpunkt 108–109°C;
 z) Methyl-2,6-dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-1,4-butandioat, Schmelzpunkt 90–91°C;
 aa) 3,6-Dimethoxy-2-methyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylacetat, Schmelzpunkt 132–134°C;
 ab) 2,6-Dimethyl-4-[N-methyl-N-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)]-aminophenylethanoat, Schmelzpunkt 111–112°C;
 ac) 2,3,5,6-Tetramethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylacetat, Schmelzpunkt 179–180°C;
 ad) 2,6-Dichlor-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylacetat, Schmelzpunkt 169–170°C;
 ae) 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylphenylmethoxyacetat, Schmelzpunkt 101–101,5°C;
 af) 2,5-Dimethoxy-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylacetat, Schmelzpunkt 149–159°C;
 ag) Benzen-1,4-dicarbonsäure-mono-[2,6-dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl]ester-monophenylmethylester.

Beispiel 5**2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-N-Methyl-N-[1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]aminophenylacetat**

Butyllithium (1,29 ml in 1,4 M Hexanlösung) wurde unter Stickstoff bei –78°C zu 2,6-Bis-(1,1-dimethylethyl-4-(N-methyl-N-[1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]amino)phenol (0,6g) in trockenem Tetrahydrofuran (15 ml) zugegeben. Nach 10 Minuten wurde Acetylchlorid (0,2 ml) zugegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch 16 Stunden stehen, goß es in Wasser und extrahierte es mit Ethylacetat. Eindampfung und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Hexan [1:1]) des Rückstandes mit nachfolgender Umkristallisation aus Hexan bei –20°C ergab die in der Überschrift genannte Verbindung (0,35g), Schmelzpunkt 102–103°C.

Beispiel 6

Unter Verwendung der geeigneten Acylchloride und -Phenole wurden die folgenden Verbindungen nach der in Beispiel 5 beschriebenen Methode hergestellt:

- a) 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(N-methyl-N-[1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]amino)phenylmethoxyacetat, Schmelzpunkt 102–103°C;
 b) 2,6-Bis-(1,1-dimethylethyl)-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-phenylacetat, Schmelzpunkt 186–187°C;
 Stellung des Acetyls durch NOE-Differenzspektrum bestätigt.
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(2-oxazolylamino)-phenylacetat;
 4-[(6-Chloropyrazinyl)amino]-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-ylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(4-pyrimidinylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(4-methyl-2-pyrimidinyl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(2-pyrimidinylamino)-phenylacetat;
 4-[(3,6-Dichlor-4-pyridazinyl)amino]-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(4-pyridazinylamino)-phenylacetat;
 6-[[3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-acetoxyphenyl]amino]-3-pyridazinmethanolphenylacetat;
 4-[(6-Chlor-3-pyridazinyl)amino]-2,6-bis(1,1-dimethyl)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(6-ethoxy-3-pyridazinyl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(6-methyl-3-pyridazinyl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(3-pyridazinylamino)-phenylacetat;
 2,6-(1,1-Dimethylethyl)-6-(1-methylethyl)-4-(pyrazinylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-ylamino)phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(pyrazinylamino)-phenylacetat;
 2,6-Dimethyl-4-(pyrazinylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1H-imidazol-2-ylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1,2,4-triazin-3-ylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(2-methyl-3-thienyl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1H-pyrazol-3-ylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(pyrazinylamino)-phenylacetat;
 4-[(4-Amino-5-pyrimidinyl)amino]-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1-methylethyl)-4-(pyrazinylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(6-methoxy-pyrazinyl)amino]-phenylacetat;
 Methyl-6-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-acetoxyphenyl]amino]-3-pyridazincarboxylat;
 2,6-Bis(1,1-dimethyl)-4-[(6-methoxy-3-pyridazinyl)amino]-phenylacetat;
 Methyl-5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]amino]-pyrazinincarboxylat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(5-phenylpyrazinyl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(5-methylpyrazinyl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(5-pyrimidinylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(4-pyridazinylamino)-phenylacetat;
 2-(1,1-Dimethylethyl)-6-(1-methylethyl)-4-(3-pyridazinylamino)-phenylacetat;
 2,3,6-Trimethyl-4-(pyrazinylamino)-phenylacetat;
 4-[(6-Chlor-4-pyrimidinyl)amino]-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenylacetat;
 5-[[3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-acetoxyphenyl]amino]-pyrazinmethanol;
 2,3,6-Trimethyl-4-(2-pyrimidinylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]-phenylacetat;
 2-(1,1-Dimethylethyl)-6-(1-methylethyl)-4-(1H-pyrazol-3-ylamino)-phenylacetat;

2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethyl)-4-[(2-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(5-methyl-3-isoxazolyl)amino]-phenylacetat;
 Methyl-2-thiophencarboxylat-3-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-acetoxyphenyl]amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1H-pyrazol-4-ylamino)-phenylacetat;
 Ethyl-1H-pyrazol-4-carboxylat-5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-acetoxyphenyl]amino]-1-methyl;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(1,3-diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(1-propyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-phenylacetat;
 2,3,6-Trimethyl-4-(1H-pyrazol-3-ylamino)-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(6-methyl-3-pyridazinyl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(pyrazinylamino)-phenylacetat-N-oxid;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(2-methyl-3-thienyl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(5,6-dimethyl-1,2,4-triazin-3-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]-phenylacetat;
 2,6-Bis(methylethyl)-4-(1H-pyrazol-3-ylamino)-phenylacetat;

Beispiel 7

1,4-Butandisäuremono(2,6-dimethyl-4-[1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]aminophenyl)ester

Butandisäureanhydrid (0,84 g) wurde bei 0°C unter Stickstoff zu 4-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-dimethylphenol (1,8 g) in trockenem Dichlormethan (30 ml) und Triethylamin (2,25 ml) zugegeben.

Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt und dann in Wasser gegossen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde chromatographiert (Kieselgel, 2% Methanol/Dichlormethan) und ergab nach der Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat das in der Überschrift genannte Produkt (1,5 g), Schmelzpunkt 160–161°C.

Beispiel 8

Die folgende Verbindung wurde nach der in Beispiel 7 beschriebenen Methode hergestellt:

1,5-Pentandisäure-mono(2,6-dimethyl-4-[1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]aminophenylester, Schmelzpunkt 138–140°C;

Beispiel 9

2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-2-oxopropanoat

1,1'-Carbonyldiimidazol (4,9 g) wurde diskontinuierlich zu Oxopropansäure (2,6 g) in Dichlormethan (100 ml) zugegeben und nach 0,5 Stunden wurde 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl (2,8 g) zugegeben. Man ließ das Gemisch 16 Stunden stehen, dampfte es dann ein und chromatographierte (Kieselgel, Dichlormethan) den Rückstand, der nach der Kristallisation (Hexan/Ethylacetat) das in der Überschrift genannte Produkt (1,0 g), Schmelzpunkt 123–125°C ergab.

Beispiel 10

Die folgenden Verbindungen wurden nach der in Beispiel 9 beschriebenen Methode hergestellt:

- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-4-(phenylmethoxy)carbonyl]glycinat, Schmelzpunkt 142–143°C;
- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-4-dimethylaminobutanoat, Schmelzpunkt 83–85°C;

Beispiel 11

2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylacetat

Das Produkt aus Beispiel 1 wurde 4 Stunden lang in Toluol mit 5% Palladium auf Holzkohle (0,15 g) unter Rückfluskkühlung erhitzt. Filtration, Eindampfen und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat [95:5]) des Rückstandes ergab die in der Überschrift genannte Verbindung (0,07 g), Schmelzpunkt 114–116°C (aus Cyclohexan); ferner polymorphe Substanz, Schmelzpunkt 134°C.

Beispiel 12

Die folgende Verbindung wurde nach der in Beispiel 11 beschriebenen Methode aus der Verbindung von Beispiel 2a hergestellt: 2,6-Dimethyl-4-(1-[3-trifluormethylphenyl]-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylacetat, Schmelzpunkt 142–143°C.

Beispiel 13

4-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-dipropylphenylacetat

4-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-di(prop-2-enyl)phenylacetat aus Beispiel 3b (3,5 g) in Ethanol (150 ml) wurde bei atmosphärischem Druck über 10% Palladium auf Holzkohle hydrogeniert und ergab nach der Kristallisation aus Cyclohexan das in der Überschrift genannte Produkt (1,8 g), Schmelzpunkt 71–74°C.

Beispiel 14

Mittels der in Beispiel 13 beschriebenen Methode wurden die folgenden Verbindungen aus den angegebenen Vorstufen gewonnen:

- 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylhydroxyacetat, Schmelzpunkt 155–157°C;
 - 4-(1-Cyclohexyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-2,6-dimethylphenylhydroxyacetat, Schmelzpunkt 160–164°C;
- a) und b) wurden aus 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylphenylmethoxyacetat durch Hydrogenierung bei 5at während 5 Tagen und Auftrennen des daraus resultierenden Verbindungsgemisches mittels Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat [9:1]) hergestellt.

c) 2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylglycinathydrochlorid, hergestellt ausgehend von Beispiel 10a und nachfolgend mit Etherhydrogenchlorid behandelt, Schmelzpunkt 230–231 °C.

d) Benzen-1,4-dicarbonsäuremono-[2,6-dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl]ester, hergestellt aus dem Monobenzylester aus Beispiel 4g), Schmelzpunkt 221–222 °C.

Beispiel 15

2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylcyanoacetat

2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenylchloracetat, Beispiel 4k, (1 g) und Natriumcyanid (0,5 g) wurden in Dimethylsulfoxid 16 Stunden lang gerührt und ergaben nach Verdünnung mit Salzlauge, Extraktion mit Ethylacetat und nachfolgendem Eindampfen die in der Überschrift genannte Verbindung (0,3 g), Schmelzpunkt 116–117 °C (aus Ethylacetat/Hexan).

Beispiel 16

3-[2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenoxy-carbonyl]-1-methylpyridiniumiodid

2,6-Dimethyl-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminophenyl-3-pyridincarboxylat, Beispiel 4o, (0,5 g) wurde in Methyljodid (100 ml) 4 Tage lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das nichtumgesetzte Methyljodid wurde durch Eindampfen entfernt, und das in der Überschrift genannte Produkt (0,15 g) wurde durch Trituration des zurückbleibenden Öls mit Ether gewonnen, Schmelzpunkt 150 °C (zerfällt).