

und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach einer weiteren h bei 60° wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Eis geschüttelt und aus DMFA/H₂O umkristallisiert. Weiße Nadelchen; Schmp. 239°; Ausb. 0.8 g (40 % d. Th.). IR (KBr): 3040, 2980, 2920 (CH, CH₂, CH₃), 1665 (C=O), 1610, 1560 cm⁻¹ (C=C/C=N). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.13 (d; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 3.70 (s; 3H, CH₃ an N-1), 5.02 (t; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 5.8 (m; 1H, 3-CH₂-CH=CH₂), 7.3–7.7 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.35–8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.3 (s*; 1H, 4-OH); *breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 255 (46 %, M⁺), 240 (8 %, 255 – CH₃, m* Gef. 226, Ber. 225.88), 228 (11 %, 255 – C₂H₃), 200 (3 %, 228 – CO), 174 (100 %, 200 – CN), 147 (12 %, 174 – HCN). C₁₄H₁₃N₃O₂ (255.3) Ber. C 65.9 H 5.13 N 16.5 Gef. C 65.8 H 5.18 N 16.4.

Literatur

- 1 1. Mitt. A. Kreutzberger und M. Leger, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 651 (1982).
- 2 A. Kreutzberger, Fortschr. Arzneim. Forsch. 11, 356 (1968).
- 3 A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 897 (1981).
- 4 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, Justus Liebigs Ann. Chem. 1981, 532.
- 5 A. Kreutzberger und B. Richter, Chem.-Ztg. 105, 229 (1981).
- 6 F. Troxler und H. P. Weber, Helv. Chim. Acta 57, 2356 (1974).
- 7 E. C. Taylor und A. McKillop, J. Am. Chem. Soc. 87, 1986 (1965).
- 8 K. Nayarajan, M. D. Nair und P. M. Pillai, Tetrahedron 23, 1683 (1967).
- 9 A. W. Chow, D. R. Jakas, B. P. Trotter, N. M. Hall und J. R. E. Hoover, J. Heterocycl. Chem. 10, 71 (1973).
- 10 L. M. Werbel, A. Curry, E. F. Elslager, C. A. Hess, M. P. Hutt und C. Youngstrom, J. Heterocycl. Chem. 6, 787 (1969).
- 11 M. Ridi, S. Checchi und P. Papini, Ann. Chim. (Rome) 44, 769 (1954).
- 12 A. de Cat und A. van Dormael, Bull. Soc. Chim. Belg. 59, 573 (1950).

[Ph 624]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 588–597 (1983)

Nichtsteroidale Entzündungshemmer, 10. Mitt.¹⁾

Antiphlogistische Pyrazolderivate, II²⁾

Helmut Biere*, Irmgard Böttcher und Joachim-Friedrich Kapp.

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, Müllerstraße 170–178,
1000 Berlin 65

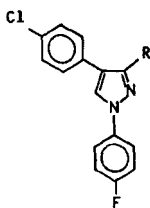
Eingegangen am 2. Juni 1982

Molekülvarianten der klinischen Prüfverbindung **1f** (Pirazolac) mit verändertem Substituenten in Position 3 am Pyrazolring wurden dargestellt. Die Testergebnisse dieser Verbindungen in Entzündungsmodellen (Ratte) werden diskutiert. Im Zusammenhang mit den in einer folgenden Mitt. beschriebenen Resultaten ermöglichen sie einen wichtigen Einblick in die Struktur-Aktivitäts-Beziehung.

Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, X¹⁾: Antiphlogistic Pyrazole Derivatives, II²⁾

Compound **1f** (Pirazolac), which is tested clinically, was modified by introducing various substituents in position 3 of the pyrazole ring. The results of an investigation of these compounds in inflammation models (rat) are discussed. Together with results reported in a subsequent paper they permit conclusions about the relationship between structure and activity.

In einer vorhergehenden Mitt.²⁾ haben wir antiphlogistisch wirksame substituierte Pyrazolensäuren beschrieben, von denen die Verbindung **1f** aufgrund ihres pharmakologisch interessanten Profils (keine PG-Synthesehemmung in vitro am Modell Schafsamenblasenhomogenat bei guter entzündungshemmender Wirkung und guter Magen-Darm-Verträglichkeit) für weitere vorklinische und klinische Untersuchungen ausgewählt wurde.



R = $-\text{CH}_2\text{COOH}$: **1f** (Pirazolac)⁺)

⁺)prop. INN

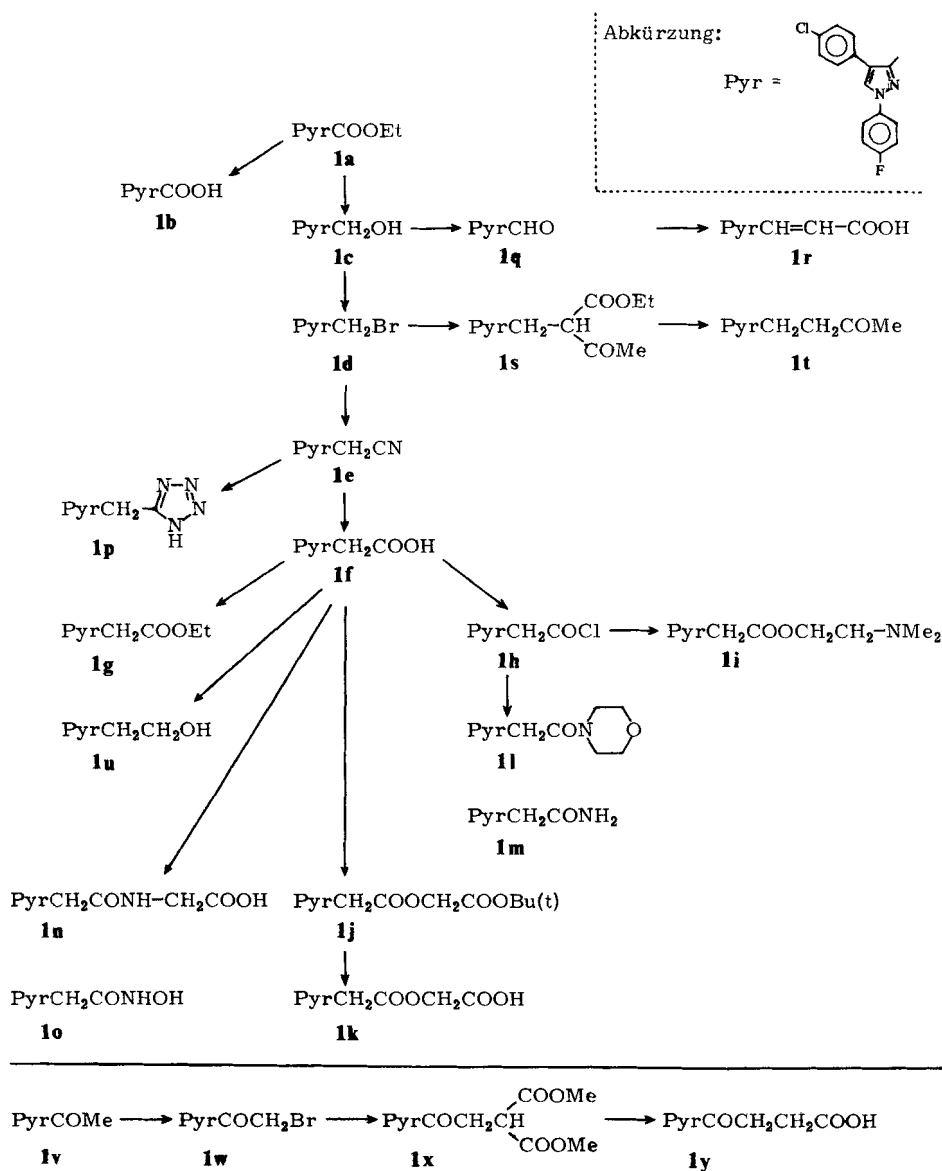
Mit dem Ziel, die biologischen Eigenschaften möglichst zu optimieren, wurden weitere Molekülvariationen am Pyrazolsystem vorgenommen.

Heute beschreiben wir die Synthese und pharmakologische Aktivität von analogen Pyrazolderivaten, bei denen die Essigsäure-Seitenkette in Position 3 am Pyrazolring variiert wurde. In einer nachfolgenden Mitt. (11.) wird über Verbindungen mit veränderten Substituenten in Position 4 bzw. über den Einfluß von Substituenten in Position 5 berichtet. Die erhaltenen Verbindungen und ihre physikalischen Eigenschaften sind in Tab. 1 aufgeführt, ihre biologische Aktivität ist in Tab. 2 wiedergegeben.

Chemie

Als Ausgangsmaterial diente der Pyrazolester **1a** bzw. das Pyrazolmethylketon **1v**, deren Darstellung von uns bereits beschrieben wurde²⁾. Aus diesen wurden mit einfachen, literaturbekannten Syntheseschritten die Folgeprodukte **1a–1i**, **1l**, **1m** und **1q–1y** (Schema 1) erhalten.

Der Acetoxyessigsäure-tert.butylester **1j** wurde durch Umsetzung des Natriumsalzes von **1f** in Acetonitril in Gegenwart von katalytischen Mengen Kronenether mit Bromessigsäure-tert. butylester dargestellt. Nach Spaltung des tert. Butylesters im Zweiphasensystem Dichlormethan/63proz. Bromwasserstoffsäure (eine Methode³⁾, die sich selbst an labilen Indometacinderivaten bewährt hat) wurde die Acetoxyessigsäure **1k** erhalten. Das Glycinderivat **1n** bzw. die Hydroxamsäure **1o** konnten ohne Zuhilfenahme

Schema 1: Variation der Seitenkette in Position 3

von Schutzgruppen – allerdings nur in mäßigen Ausbeuten – durch Einwirkung des Glycin-triethylammoniumsalzes bzw. von Hydroxylamin auf das aus **1f** und Chlorkohlensäure-isobutylester gebildete gemischte Anhydrid bei -15° erhalten werden. Das Tetrazol **1p** wurde durch Reaktion des Nitrils **1e** mit überschüssigem Natriumazid in Phosphorsäure-tris(dimethylamid) erhalten.

Tab. 1: Pyrazolderivate 1

Verbindgs.- Nr.	R	Schmp. ^o (Krist. aus)	a) Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.:		
					Cl	F	N
Pirazolac ²⁾	CH ₂ COOH						
1b	COOH	215–218 (MeOH)	94	C ₁₆ H ₁₀ ClFN ₂ O ₂ (316.7)	11.2 10.9	6.0 6.2	8.8 8.8
1g	CH ₂ COOC ₂ H ₅	119–121 (EtOH)	93	C ₁₉ H ₁₆ ClFN ₂ O ₂ (358.8)	9.9 9.9	5.3 5.6	7.8 8.0
1i	CH ₂ COOCH ₂ CH ₂ NMe ₂	78–80 (Cyclohexan)	94	C ₂₁ H ₂₁ ClFN ₂ O ₂ (401.9)	8.8 (10.3)	4.7 4.8	10.5 10.2
1k	CH ₂ COOCH ₂ COOH	147–149 (Toluol)	76	C ₁₉ H ₁₄ ClFN ₂ O ₄ (388.8)	9.1 8.8	4.9 4.6	7.2 7.2
1l	CH ₂ CO– 	160–163 (i-PrOH)	90	C ₂₁ H ₁₉ ClFN ₃ O ₂ (399.9)	8.9 8.7	4.8 4.8	10.5 10.5
1m	CH ₂ CONH ₂	163–164 (MeCOOEt)	79	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₃ O (329.8)	10.8 10.6	5.8 5.7	12.8 12.7
1n	CH ₂ CONHCH ₂ COOH	221–223 (EtOH)	17	C ₁₉ H ₁₅ ClFN ₃ O ₃ (387.8)	9.1 9.0	4.9 4.8	10.8 10.7
1o	CH ₂ CONHOH	201–203 (MeOH)	38	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₃ O ₂ (345.8)	10.3 10.5	5.5 5.7	12.2 11.9
1p	–CH ₂ – 	244–246 (MeCOOEt)	81	C ₁₇ H ₁₂ ClFN ₆ (354.8)	10.0 10.2	5.4 5.6	23.7 23.6
1r	CH=CH–COOH	212–214 (MeOH)	92	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₂ O ₂ (342.8)	10.3 10.4	5.5 5.8	8.2 7.9
1t	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	145–146 (CCl ₄)	65	C ₁₉ H ₁₆ ClFN ₂ O (342.8)	10.3 10.5	5.5 5.6	8.2 8.2
1u	CH ₂ CH ₂ OH	78–80 (Cyclohexan)	61	C ₁₇ H ₁₄ ClFN ₂ O (316.8)	11.2 11.5	6.0 6.2	8.8 8.8
1y	COCH ₂ CH ₂ COOH	211–212 (MeCN)	87	C ₁₉ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃ (372.8)	9.5 9.4	5.1 5.3	7.5 7.4

a) Ausb. der letzten Stufe

Tab. 2: Primärpharmakologische Daten der Pyrazol-derivate 1

Verbindgs.- Nr.	Carrag.-Ödem-Test		Adj.-Arthr.-Test		Ulkus-Test	
	Dosis [mg/kg]	Hemmung in % nach 3 h	Dosis [mg/kg]	Hemmung in %	Dosis [mg/kg]	Läsionen Anzahl/Fläche [mm ²]
Pirazolac						
1f	3	39				
(Vergleich)	15	55	4 x 10	45	60	3.4/1.9
	75	61	4 x 30	59	85	4.6/2.8
1b	15	0				
	75	0	4 x 50	0		
1g	15	19				
	75	35	4 x 50	43		
1i	15	51	4 x 10	34	30	2.2/1.1
	75	57	4 x 30	41	100	4.0/3.4
1k	15	33	4 x 10	28		
	75	43	4 x 30	51	100	1.2/0.6
1l	15	6				
	75	4	4 x 50	8		
1m	15	36				
	75	29	4 x 50	44		
1n	15	0				
	75	0	4 x 50	29		
1o						
			4 x 50	33		
1p	15	0				
	75	29	4 x 50	27		
1r	15	0				
	75	0				
1t	15	0				
	75	0	4 x 50	0		
1u	15	5				
	75	32	4 x 50	27		
1y	15	0				
	75	2				

Pharmakologische Ergebnisse und Struktur-Aktivitätsbeziehungen

Tab. 2 enthält Testergebnisse zur Entzündungshemmung für die beschriebenen Pyrazolderivate aus dem Carrageenin-Ödem-Test⁵⁾ sowie dem Adjuvans-Arthritis-Modell⁶⁾ an der Ratte. In einigen Fällen wurde auch die Magenverträglichkeit der Verbindungen nach oraler Prüfsubstanzapplikation an der Ratte⁷⁾ untersucht. Zum Vergleich wurden die Werte der Stammverbindung **1f** mit aufgenommen. Im Gegensatz zur Pyrazolessigsäure **1f** sind die um 1 C-Atom kürzere Carbonsäure **1b** bzw. die um 1 C-Atom längere Acrylsäure **1r** in den gewählten Dosierungen inaktiv. (Ein α -Methylessigsäure-Substituent führt, wie von uns bereits mitgeteilt wurde²⁾, ebenfalls zu schwächer wirksamen Verbindungen.) Ebenso wenig scheint die γ -Ketobuttersäure-Seitenkette für diese Verbindungsklasse vorteilhaft zu sein (s. **1y**), während sie sich (wahrscheinlich als metabolisierbare Gruppe) in anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern zu bewähren scheint⁸⁾. Hingegen sind die meisten Derivate der Essigsäure **1f** wirksam, wobei die Verbindungen **1i** und **1k** hervorzuheben sind, die sowohl im Carrageenin-Ödem- als auch im Adjuvans-Arthritis-Modell gut wirken. Die Acetoxyessigsäure-Seitenkette (s. Acemetacin⁹⁾) scheint auch in unserer Verbindungsklasse (**1k**) die ohnehin erst in hohen Dosen sichtbare geringe Ulcerogenität an der Ratte noch zu verringern, führt jedoch auch zu niedrigeren Entzündungshemmern im Vergleich zu **1f**. Wir vermuten, daß beide Verbindungen, **1i** und **1k**, in vivo zur Essigsäure **1f** gespalten werden und dadurch ihre Aktivität erklärt werden kann. Ersatz der Carboxylgruppe durch eine Tetrazolylgruppe (**1p**) liefert nur eine mäßig wirksame Verbindung, während Hydroxamsäure **1o** und primäres Amid **1m** deutlich aktiv sind. Auch das Glycinderivat **1n** läßt im Adjuvans-Arthritis-Modell Aktivität erkennen, dagegen ist das Morpholid **1l** unwirksam. Verbindung **1t** enthält eine nichtacide Butanon-Seitenkette, wie sie ebenfalls in der Prüfverbindung Nabumeton¹⁰⁾ vorkommt. Nabumeton wird in vivo u. a. zu dem aktiven Metaboliten 6-Methoxy-2-naphthylessigsäure abgebaut, wodurch die Wirksamkeit des Ketons erklärbar wäre. Für unsere Verbindung **1t** fanden wir bei den gewählten Dosen keine entzündungshemmende Aktivität. Die (geringe) Aktivität des Alkohols **1u** könnte möglicherweise auf eine langsame in vivo-Oxidation zur Essigsäure **1f** zurückzuführen sein.

Für die ausgezeichnete technische Mitarbeit danken wir Frau I. Pissarczyk sowie den Herren H. Hübner, R. Russe und W. Seelen.

Experimenteller Teil

A. Pharmakologie – Testmethodik

Die pharmakologische Prüfung der Verbindungen erfolgte in den Modellen (Ratte) Carrageenin-Ödem-Test nach Winter et al.⁵⁾, Adjuvans-Arthritis-Test nach Newbould⁶⁾ und Ulkus-Test nach Lee et al.⁷⁾. Bezüglich der gewählten methodischen Details wird auf die ausführliche Darstellung in Lit.²⁾ verwiesen.

B. Chemie

Schmp.: Büchi SMP-20, unkorrt. Der Reaktionsverlauf und die Reinheit der Endprodukte wurden routinemäßig dc an Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) überprüft. Die Aufnahme von Spektren erfolgte in

unserem Dept. Spektrometrie (Leitung: Dr. G.A. Hoyer) an den Geräten: Perkin-Elmer PE 621 (IR), in getemperten KBr-Tabletten; Cary 14 (UV), in Methanol; λ_{max} . (log ϵ); Bruker HX 90 ($^1\text{H-NMR}$); in CDCl_3 , TMS int. Stand., δ (ppm). *Elementaranalysen*: Fachgruppe Elementaranalyse (Leitung: Herr Steinitz).

Darstellung der Verbindungen 1 (Schema 1)

Die Darstellung der Verbindungen **1c**, **1d**, **1e** und **1f** ist bereits²⁾ beschrieben worden.

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-carbonsäure (1b)

Eine Lösung von 3.45 g (10 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-carbonsäure-ethyl-ester (**1a**) in 15 ml Dimethylsulfoxid wurde mit 4 g NaOH in 100 ml Wasser versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis/Wasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser wurde eingeeengt und der organische Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.99 g (Tab. 1). UV: 248 (3.4), 275 nm (3.2).

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäure-ethylester (1g)

Eine Lösung von 3.31 g (10 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäure (**1f**) in 100 ml absol. Ethanol wurde mit 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillieren des Ethanols wurde der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen und nach Einengen der Lösung die verbleibende Substanz aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 3.35 g (Tab. 1).

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäurechlorid (1h)

16.5 g (50 mmol) Säure **1f** wurden in 400 ml Diethylether bei -15° portionsweise mit 14.6 g PCl_5 versetzt und die Mischung zunächst 2.5 h bei -15° , dann weitere 2.5 h bei 0° gerührt. Die klare Lösung wurde i. Vak. weitgehend eingeeengt und der ölige Rückstand mit Benzin ($40-60^\circ$) verrührt, wobei 16 g (91.7 %) Säurechlorid **1h**, Schmp. $93-95^\circ$, anfielen. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$ (349.2).

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäure-(2-dimethylaminoethyl)-ester (1i)

Eine Lösung von 3.37 g (9,65 mmol) Säurechlorid **1h** in 40 ml Dichlormethan wurde bei -5° tropfenweise mit 1.78 g (20 mmol) 2-Dimethylaminoethanol versetzt, wonach noch 1 h bei -5° , dann weitere 5 h bei Raumtemp. gerührt wurde. Anschließend wurde mit 50 ml Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand der organischen Phase wurde aus Cyclohexan umkristallisiert (Tab. 1). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.3 (s, 6H, NMe_2); 2.57 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2$); 3.9 (s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{-COO}$); 4.22 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO}$). IR: 1725 cm^{-1} (COOR).

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-acetoxyessigsäure-tert. butylester (1j)

Das aus 1.98 g (6 mmol) Säure **1f** (unter Zugabe von 0.39 g Natriummethylat in 50 ml Methanol und anschließendem Abdestillieren des Lösungsmittels) erzeugte Na-salz wurde mit 70 ml Acetonitril, 700 mg Dibenzo-18-krone-6 und 2.0 g (10 mmol) Bromessigsäure-tert. butylester versetzt und ca. 20 h auf 70° erhitzt. Nach Abkühlen wurde die organische Phase eingeeengt und deren Rückstand in CCl_4 gelöst, wobei vom Unlöslichen abfiltriert wurde. Das in CCl_4 lösliche Material wurde aus Cyclohexan kristallisiert. Ausb. 1.75 g (65.5 %); Schmp. $115-117^\circ$. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_4$ (444.9) Ber. Cl 8.0 F 4.3 N 6.3 Gef. Cl 7.6 F 4.3 N 6.3. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.95 (s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{-COO}$); 4.55 (s, 2H, $\text{-COOCH}_2\text{-COO-}$).

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-acetoxyessigsäure (1k)

Eine Lösung von 1.75 g (3.9 mmol) Ester **1j** in 20 ml Dichlormethan wurde bei 0° mit 20 ml Bromwasserstoff (63 % in Wasser) versetzt und 10 min gerührt. Die abgetrennte (untere) wäßrige Phase* wurde in Eiswasser gegossen und die ausgefallene Substanz mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen mit Wasser wurde der organische Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 1.15 g (Tab. 1).

4-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylacetyl]-morpholin (1l)

Das (analog der Vorschrift zu **1h**) aus 8.27 g (25 mmol) Säure **1f** und PCl_5 gebildete Säurechlorid wurde ohne Aufarbeitung direkt in Etherlösung mit überschüssigem Morpholin versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt; anschließend wurden zum Reaktionsgemisch 500 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat gegeben und die organische Phase abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Der nach Einengen verbleibende Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Ausb. 9.0 g (Tab. 1).

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.67 (s, 8H, CO-N ).

[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl-3-pyrazolyl]-acetamid (1m)

Die Darstellung erfolgte analog Vorschrift zu **1l** mit Ammoniak (Tab. 1).

N-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylacetyl]-glycin (1n)

Eine Lösung von 5 g (15 mmol) Säure **1f** in 150 ml THF wurde mit 2.1 ml (15 mmol) Triethylamin versetzt und auf -20° gekühlt. Nach Zugabe von 2.0 ml (15 mmol) Chlorkohlensäureisobutylester wurde weiter 2 h bei -20° gerührt, dann eine kalte Lösung aus 1.1 g (15 mmol) Glycin, 2.1 ml Triethylamin, 24 ml Dimethylformamid in 45 ml Wasser zugefügt. Die Mischung wurde noch 3 h bei -20° gerührt, dann über Nacht im Kühlschrank (-18°) aufbewahrt. Nach Einengen der Lösung i. Vak. bei ca. 30° wurde mit Dichlormethan extrahiert und die wäßrige Phase mit 2 N-HCl angesäuert. Die ausgefallene Substanz wurde mit heißem Toluol gelöst, der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1 g (Tab. 1).

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-acetohydroxamsäure (1o)

Eine Lösung von 1.32 g (4 mmol) Säure **1f** in 40 ml THF wurde mit 405 mg Et_3N versetzt und auf -15° abgekühlt, anschließend wurden 546 mg (4 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugefügt und 30 min bei -15° gerührt. Danach wurde eine auf 0° gekühlte Lösung von Hydroxylamin in THF (dargestellt aus 420 mg (6 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 240 mg gepulvertem NaOH in 15 ml THF, Rühren über 90 min und Filtrieren) zu der Lösung des gemischten Anhydrids gegeben und die Mischung über Nacht bei -10 bis -15° gehalten. Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gerührt und mit Toluol extrahiert. (Der Toluolphasen-Rückstand enthielt 570 mg Isobutylester von **1f**). Das in der wäßrigen Phase auskristallisierte Na-salz wurde mit 2 N-HCl versetzt und die freie Hydroxamsäure aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 521 mg (Tab. 1).

5-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-tetrazol (1p)

Eine Lösung von 733 mg (2.35 mmol) Nitril **1e** in 12 ml HMPT wurde mit 1.7 g Natriumazid und 2.4 g Ameisensäure versetzt und die Mischung unter Rühren ca. 50 h auf 60–70° erhitzt. Nach Eingießen

*[obere (CH_2Cl_2)-Phase wurde verworfen]

des Reaktionsgemisches in Eiswasser wurde 2 N-NaOH bis zur alkalischen Reaktion zugefügt und mit 2 x 100 ml CHCl_3 extrahiert. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase mit Salzsäure wurde das ausfallende Tetrazol mit Ethylacetat extrahiert und nach üblicher Aufarbeitung der organischen Phase noch einmal aus Ethylacetat umkristallisiert. Ausb. 678 mg (Tab. 1). UV: 218 (3.2); 258 (3.3); 273 nm (3.4).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ (ppm) = 4.46 (s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{-C}$ ); 8.73 (s, 1H, H-5-Pyraz.).

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-carbaldehyd (**1q**)

Eine Mischung von 3.02 g (10 mmol) Alkohol **1c** und 15 g Mangandioxid (E. Merck; gefällt aktiv) in 100 ml CHCl_3 wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration der Reaktionsmischung über Kieselgur und Nachwaschen mit CHCl_3 wurde das Filtrat eingengt und der Rückstand aus Cyclohexan kristallisiert. Ausb. 2.78 g (92.7 %); Schmp. 146–148°. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}$ (300.7) Ber. Cl 11.8 F 6.3 N 9.3 Gef. Cl 11.6 F 6.5 N 8.9. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 10.15 (s, 1H, CHO). IR: 1700 cm^{-1} (-CO).

3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-acrylsäure (**1r**)

Eine Lösung von 760 mg (2.53 mmol) Aldehyd **1q** in 1.5 ml Pyridin und 21 μl Piperidin wurde mit 540 mg (5.2 mmol) Malonsäure versetzt und 4 h auf 85° erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/2 N-HCl gegossen und 15 min gerührt, dann mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen und Einengen, wurde der organische Rückstand aus Methanol kristallisiert. Ausb. 800 mg (Tab. 1).

2-Acetyl-3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäure-ethylester (**1s**)

Zu einer Natriumhydriddispersion (338 mg, 80 %) in 30 ml Dimethoxyethan wurden 1.37 g (10.5 mmol) Acetessigsäureethylester und 2.74 g (7.5 mmol) Bromid **1d** gegeben. Nach Rühren des Gemisches bei Raumtemp. über Nacht wurde vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde nach Aufnehmen in CHCl_3 mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und zum Teil eingengt. Nach Zusatz von Benzin kristallisierte **1s** aus. Ausb. 2.68 g (86 %). Schmp. 103–105° (Methanol). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ (414.9) Ber. Cl 8.5 F 4.6 N 6.8 Gef. Cl 8.4 F 4.6 N 7.1.

4-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-butan-2-on (**1t**)

Eine Mischung von 2.5 g (6 mmol) **1s** mit 2.4 g (60 mmol) NaOH in 45 ml Wasser wurde 3 h unter Rückfluß gekocht, anschließend vorsichtig mit 4 N-HCl angesäuert und erneut 30 min erhitzt. Nach Extraktion mit Ethylacetat wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert. Ausb. 1.34 g (Tab. 1). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.2 (s, 3H, COCH_3); ca. 3 (überlagerte t, 4H; $\text{ArCH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$). IR: 1710 cm^{-1} (-CO).

2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-ethanol (**1u**)

Eine Lösung von 3.31 g (10 mmol) Säure **1f** in 100 ml Toluol wurde tropfenweise bei –5° unter N_2 mit 33.5 ml Dibah-Lösung [20 % in Toluol; entspr. 5.7 g (40 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid] versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend 1 h unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wurden 15 ml Ethylacetat, 15 ml gesättigte Kochsalzlösung und 2 N-HCl zugetropft. Die Toluolphase wurde abgetrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde mit Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert und ergab 1.75 g Alkohol **1u**. Aus der Mutterlauge wurden nach

präparativer Schichtchromatographie (Kieselgel; Toluol/Methanol 10:1) und Kristallisation aus Cyclohexan weitere 305 mg **1u** gewonnen. Ausb. 1.94 g (Tab. 1).

Als Nebenprodukt der Reduktion wurden 318 mg 4-(4-Chlorphenyl)-3-ethyl-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol erhalten; Schmp. 94–96° (Benzin). $C_{17}H_{14}ClFN_2$ (300.5) Ber. Cl 11.8 F 6.3 N 9.3 Gef. Cl 12.8 F 6.7 N 9.7. 1H -NMR: δ (ppm) = 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H, $\underline{CH_3-CH_2}$); 3.9 (q, J = 7 Hz, 2H, $\underline{CH_3-CH_2}$).

Brommethyl-[4-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]keton (1w)

Eine Mischung von 7.5 g (24 mmol) [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-methylketon (**1v**)²⁾ in 175 ml Ethylacetat und 175 ml Chloroform sowie 10.9 g (49 mmol) Kupfer(II)-bromid⁴⁾ wurden 2.5 h unter Rückfluß gekocht, dann filtriert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach dem Einengen wurde der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Ausb. 8 g (85 %); Schmp. 143–144°. $C_{17}H_{11}BrClFN_2O$ (393.6) Ber. Br 20.3 Cl 9.0 F 4.8 Gef. Br 20.7 Cl 8.8 F 5.3. 1H -NMR: δ (ppm) = 4.78 (s, 2H, $COCH_2-Br$).

4-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-2-methoxycarbonyl-4-oxo-buttersäure-methylester (1x)

Zu einer Natriummalonat-Lösung aus 1.72 g (13 mmol) Dimethylmalonat und 580 mg Natriumhydriddispersion (50 %) in 50 ml Dimethoxyethan wurde bei 0° eine Lösung von 3.9 g (10 mmol) **1w** in 40 ml Dimethoxyethan getropft und zunächst 1 h bei 0°, dann 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde evaporiert, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand der organischen Phase wurde durch Verreiben mit Benzin/Ether kristallisiert, dann aus Ether umkristallisiert. Ausb. 2.43 g (42 %); Schmp. 102–104°. $C_{22}H_{18}ClFN_2O_5$ (444.9) Ber. Cl 8.0 F 4.3 N 6.3 Gef. Cl 7.4 F 4.3 N 5.9.

4-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-4-oxobuttersäure (1y)

Eine Mischung von 1.5 g (3.4 mmol) Ester **1x** und 1.4 g (34 mmol) NaOH in 15 ml Wasser wurde 1.5 h unter Rückfluß erhitzt, dann mit Salzsäure angesäuert und erneut 1 h erhitzt. Unter Rühren wurde über Nacht stehengelassen, dann der gebildete Niederschlag in o-Dichlorbenzol 1 h auf 150° erhitzt und schließlich aus Acetonitril kristallisiert. Ausb. 1.11 g (Tab. 1).

Literatur

9. Mitt.: D. Rahtz und I. Böttcher, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., im Druck.
- Antiphlogistische Pyrazolessigsäuren, I: H. Biere, E. Schröder, H. Ahrens, J.-F. Kapp und I. Böttcher, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 17, 27 (1982).
- H. Biere und R. Russe, Vortrag 17. Hauptversammlung GdCh, Sekt. Medizinische Chemie, München 1977.
- L.C. King und G.K. Ostrum, J. Org. Chem. 29, 3459 (1964).
- Ch.A. Winter, E.A. Risley und G.W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962).
- B.B. Newbould, Br. J. Pharmacol. 21, 127 (1963).
- Y.H. Lee, K.W. Mollison und W.D. Cheng, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 192, 370 (1971).
- T.Y. Shen in Burger's Medicinal Chemistry, Ed. M.E. Wolff, 4. Ed., Part III, S. 1238, dortige Zitate, John Wiley, New York 1981.
- K.H. Boltze, O. Brendler, H. Jacobi, W. Opitz, S. Raddatz, P.-R. Seidel und D. Vollbrecht, Arzneim. Forsch. 30 (II), 1314 (1980).
- Drugs of the Future 6, 35 (1981).