
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8003888**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van aryl-1 arylsulfonyl-4-gamma aminopropoxy-3 IH-pyrazolen.**

⑤1 Int.Cl³: C07D231/24, A61K31/415.

⑦1 Aanvrager: Société Anonyme Laboratoire Roger Bellon te Neuilly s/Seine, Frankrijk.

⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octroobureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8003888.

②2 Ingediend 4 juli 1980.

③2 Voorrang vanaf 5 juli 1979.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7917507 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 7 januari 1981.

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

Titel: Werkwijze voor het bereiden van aryl-1 arylsulfonyl-4- γ -amino-propoxy-3 1H-pyrazolen.

De uitvinding heeft betrekking op de bereiding van nieuwe derivaten van het 1H-pyrazol, gekenmerkt door de aanwezigheid op deze heterocyclische kern van een eventueel gesubstitueerde arylkern op de 1-plaats, van een (N-mono- of digesubstitueerde) γ -aminopropoxyrest op de 3-plaats en een eventueel gesubstitueerde arylsulfonylrest op de 4-plaats, alsmede op de bereiding van de niet toxische additiezouten van genoemde derivaten.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden voorgesteld door de algemene formule 1 van het formuleblad.

In genoemde formule beantwoorden de verschillende substituenten aan de volgende omschrijvingen.

R_1 stelt voor een waterstofatoom of halogeen of een lagere alkylrest, een lagere alkoxyrest of ook een trifluoromethylrest. De aldus omschreven substituenten kunnen op de aromatische kern, waaraan zij zijn verbonden, een meta (3') of para (4')-plaats innemen.

R_2 , R_3 en R_4 stellen elk voor een waterstof- of halogeenatoom of een lager alkylradicaal, lager alkoxyradicaal of ook een trifluoromethylradicaal.

R_5 en R_6 kunnen gescheiden genomen elk een waterstofatoom of een lager alkylradicaal voorstellen. Tezamen genomen kunnen R_5 en R_6 met het stikstofatoom, waaraan zij zijn verbonden, een stikstof bevattende heterocyclische kern met 5 of 6 leden vormen, welke heterocyclische kern eventueel een ander heteroatoom, als zuurstof, kan bevatten.

De term "lager alkyl of lager alkoxy" betekent een radicaal met 1 tot 3 koolstofatomen.

Meer in het bijzonder stellen R_1 , R_2 , R_3 en R_4 elk een waterstofatoom, fluor, chloor of broom of een methyl, methoxy of trifluormethylradicaal voor.

R_5 en R_6 kunnen gescheiden genomen elk een waterstofatoom of een methyl- of ethylradicaal voorstellen of ook tezamen genomen kunnen zij met het stikstofatoom, waaraan zij zijn gebonden, een heterocyclische pyrrolidino, piperidino of morfolinokern vormen.

Bekend is dat de diaryl-1,4 ω , N-monoalkyl en N-dialkylaminoalkoxy-3 pyrazolen pijnstillende en ontstekingswerende eigenschappen bezitten (Franse octrooiaanvraag No. 2.301.250). Op verrassende en on-

voorspelbare wijze is gevonden, dat de verbindingen volgens de uitvinding, die in hoofdzaak gekenmerkt worden door de aanwezigheid van een arylsulfonylrest op de 4-plaats van de pyrazolkern alsmede hun niet giftige zuuradditiezouten hypocholesterolemische en hypolipemische eigenschappen bezitten, waardoor zij in de therapie kunnen worden toegepast.

Wanneer R_5 en R_6 elk een lagere alkylrest voorstellen of zijn opgenomen in een heterocyclische kern, zoals boven omschreven, kunnen de verbindingen volgens de uitvinding worden verkregen door condenseren van een halogeno-1-dialkylamino-3-propaan (3), bij voorkeur een chloro-1-dialkylamino-3-propaan met het zout van een aryl-1-arylsulfonyl-4 1H-pyrazolol-3 en een alkalimetaal M (2). Zie reactieschema I van het formuleblad.

Als alkalimetalen gebruikt men bij voorkeur natrium of kalium.

De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur tussen 60 en 120°C in het milieu van een oplosmiddel of mengsel van geschikte oplosmiddelen. Het gebruik van een lagere tertiaire vetalcohol, zoals tertiair butylalcohol is bijzonder gewenst. Om het oplossen van het zout (2) te bevorderen is het eveneens gunstig aan het milieu een dipolair aprotisch oplosmiddel toe te voegen, zoals het DMF of het DMSO. Men gebruikt dan bij voorkeur het DMF in een hoeveelheid van $\frac{1}{2}$ tot 1 volume per volumedeel toegepaste alcohol.

In principe moeten voor de reactie equimolaire hoeveelheden van het metaalderivaat (2) en het halogeenderivaat (3) worden gebruikt. Echter verdient het de voorkeur een geringe overmaat van laatstgenoemde toe te passen.

Het metaalderivaat (2) wordt geschikt in situ bereid door toevoeging van een molecuul van een aryl-1-arylsulfonyl-4 pyrazolol-3 aan een oplossing van een alkalimetaalalcoholaat (b.v. kalium), verkregen door oplossen van een gat-metaal in een overmaat tertiaire alcohol.

Aan de oplossing (of suspensie) van het metaalderivaat (2) wordt eventueel een geschikte volumehoeveelheid DMF toegevoegd en vervolgens voegt men eraan toe een geringe overmaat (1,1 tot 1,2 mol) van een chloro-1-dialkylamino-3-propaan en het mengsel wordt geroerd en verwarmd onder beschutting tegen vocht bij een temperatuur tussen 60 en

8003888

100^oG tot het eind van de reactie, wat 5-8 uren vergt.

Het of de oplosmiddelen worden verwijderd door destillatie onder verlaagde druk en het residu wordt opgenomen in water. Het reactie-
produkt wordt geëxtraheerd met een geschikt oplosmiddel. De organische
5 oplossing wordt gewassen met een verdunde alkalihydroxydeoplossing
(om het pyrazolol dat niet zou hebben gereageerd te verwijderen),
en vervolgens met water. Zij wordt gedroogd (K_2CO_3) en gefiltreerd. Het
oplosmiddel wordt verwijderd door destillatie in vacuo. Het kristallijne
residu wordt gezuiverd door herkristalliseren in een geschikt oplosmid-
10 del.

De basen (1) worden omgezet in de zouten van anorganische of orga-
nische niet toxische zuren volgens de algemeen bekende methoden.

Volgens een variant kunnen de produkten volgens de uitvinding wor-
den verkregen door reactie van primaire of secundaire aminen met aryl-1
15 aryl-sulfonyl-4-pyrazolen, die op de 3-plaats zijn gesubstitueerd door
een propoxygroep die zelf op de 2^e-plaats een substituent X' bevat
waardoor de vervangingsreactie door het basische reagens (5) mogelijk
is (zie reactieschema II van het formuleblad).

Hiertoe kan men de verbindingen (4) gebruiken, waarin X' een
20 halogeenaatoom voorstelt, zoals chloor, broom of jodium, een arylsul-
fonyloxyrest of bij voorkeur een alkylsulfonyloxyrest, in het bijzonder
methylsulfonyloxy (mesyloxy).

De reactie van de verbindingen (4) en de aminen (5) geschiedt
bij temperaturen tussen 50 en 150^oC.

25 Het verdient aanbeveling een overmaat amine te gebruiken in een
mate van tenminste 2,5 mol daarvan per mol verbinding (4), waarbij de
overmaat dient als acceptor voor de bij de reactie gevormde zuurmole-
culen. Het is eveneens mogelijk het amine (5) slechts in geringe over-
maat te gebruiken mits men aan het milieu een zuuracceptor toevoegt,
30 dat een tertiair vetamine kan zijn, zoals triëthylamine, een hetero-
cyclische basische stof, zoals pyridine of een van zijn gemethyleerde
hogere homologen of ook een mineraal basisch middel, zoals een alkali-
metaalcarbonaat.

Met de aminen die een kookpunt hebben dat tenminste 80^oC be-
35 draagt, kan men werken bij aanwezigheid van een overmaat amine dat de

8003888

rol van oplosmiddel speelt of door verwarmen van de reagentia onder terugvloeiakoeling in het milieu van een oplosmiddel met geschikt kookpunt bij voorkeur gekozen uit de lagere alcoholen of aromatische koolwaterstoffen.

- 5 Met de aminen waarvan de kookpunten lager zijn dan 80°C werkt men in een autoclaaf in het milieu van een der onderstaande oplosmiddelen.

Binnen de bovenomschreven temperatuur- en concentratiegrenzen is de reactie in het algemeen na 2-6 uren verwarmen beëindigd. Het oplosmiddel en de overmaat amine worden verwijderd door destillatie in vacuo.

- 10 Het residu wordt opgenomen in een verdunde oplossing van een sterk anorganisch zuur of liever methaansulfonzuur. De oplossing wordt gefiltreerd, vervolgens alkalisch gemaakt door toevoeging van een geconcentreerde alkalihydroxydeoplossing. Het reactieproduct wordt geëxtraheerd met een geschikt oplosmiddel. Het wordt geïsoleerd en gezuiverd, zoals
15 boven aangegeven.

De tussenverbindingen (4) worden verkregen volgens de bekende werkwijzen uit de overeenkomstige alcoholen (6) volgens de reactie III van het formuleblad.

- In het bijzonder worden de methaansulfonyloxyverbindingen
20 ($\text{X}' = -\text{OSO}_2\text{-CH}_3$) verkregen door inwerking van het methaansulfochloride op de alcoholen (6) in aprotische oplosmiddelen, zoals chloroform, dichloromethaan of aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen. Men werkt bij aanwezigheid van acceptors voor waterstofzuren, zoals tertiaire vetaminen of pyridinebasen.

- 25 De alcoholen (6) worden verkregen door reactie van chloro-3-propanol met een aryl-1-arylsulfonyl-4 1H-pyrazol (2)zout volgens het reactieschema IV van het formuleblad.

- De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een apolair aprotisch oplosmiddel, zoals toluen waaraan eventueel 20-50% van een polair aprotisch oplosmiddel is toegevoegd, zoals DMF, waardoor het metaalderivaat (2) beter oplost.
30

- Dit laatst wordt verkregen door inwerking van een watervrij alcoholaat (1 mol) of het overeenkomstige aryl-1-arylsulfonyl-4 1H-pyrazolol-3 in het milieu van een oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen als
35 bovenomschreven.

8003888

De reactie tussen het metaalderivaat (2) (1 mol) en het chloro-3-propanol geschiedt bij voorkeur bij aanwezigheid van een geringe overmaat van laatstgenoemde (1,1-1,2 mol) bij een temperatuur tussen 80 en 120°C. Onder die omstandigheden is de reactie beëindigd na 15-20 uren verwarmen. Het reactieproduct wordt geïsoleerd, zoals aangegeven in de Franse octrooiaanvraag 2.301.250 voor de analoge verbindingen afgeleid van de diaryl-1,4 1H-pyrazolen.

De aryl-1-arylsulfonyl-4 1H-pyrazolen-3 (12), waarvan de metaalzouten (2) worden gebruikt voor de bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding, zijn nog niet eerder beschreven stoffen.

De verbindingen (12) kunnen worden verkregen volgens twee methoden.

1) Volgens de eerste methode (methode A), worden de aryl-1-arylsulfonyl-4 1H-pyrazolen-3 verkregen volgens de bekende werkwijzen door oxydatie van de aryl-1-arylmercapto-4-pyrazolen-3 (11). Deze laatste zijn zelf onbekend; hun bereiding kan geschieden door een werkwijze verwant aan die beschreven in de Franse octrooiaanvraag 2.301.250 voor het verkrijgen van diaryl-1,4 1H-pyrazolen-3 volgens het reactieschema V.

a) Uitgaande van een lager alkylarylthioacetaat, bij voorkeur ethylarylthioacetaat bereidt men volgens een op zichzelf bekende wijze een arylmercaptomalonethylaldehydaat (8). Hiertoe condenseert men het arylthioacetaat (1 mol) en een overmaat ethylformiaat (2-3 mol) bij aanwezigheid van een geringe overmaat (1,1-1,3 mol) van een lager alkali-metaalalcoholaat in het milieu van een apolair neutraal oplosmiddel, bij voorkeur een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen of toluen.

De reactie wordt eerst uitgevoerd bij lage temperatuur (0-5°C), vervolgens wordt het mengsel 12-18 uren bij normale temperatuur aan zichzelf overgelaten. Men verkrijgt aldus het natriumderivaat van het malonaldehydaat (8), dat uit het mengsel wordt geëxtraheerd door uitputten met water. De waterige oplossing wordt aangezuurd met een sterk mineraal zuur; het aldus in vrijheid gestelde arylmercaptomalonethylaldehydaat wordt geëxtraheerd met een geschikt oplosmiddel. De verenigde extracten worden gewassen met water en gedroogd (Na_2SO_4). Afdampen van het oplosmiddel laat het ruwe malonaldehydaat achter, dat voldoende zuiver is voor de volgende bewerking. De rendementen liggen tussen 80-100%.

8003888

b) Volgens de modaliteiten beschreven in de eerdergenoemde Franse octrooiaanvraag condenseert men eerst een arylthiomalonethylaldehydaat (8) met een arylethylcarbazaat (9) ter bereiding van een β -(ethoxycarbonyl-2-arylmercapto-2)-vinylcarbazaat (10) dat zonderte worden ge-
5 isoleerd rechtstreeks wordt gecycliseerd tot het aryl-1-arylmercapto-4-pyrazolol-3.

De condensatie van het malonaldehydaat (8) en het arylcarbazaat (9) geschiedt op bekende wijze door verwarmen van de beide verbindingen in equimolaire hoeveelheden onder reflux van een oplosmiddel met een kook-
10 punt tussen 80 en 150°C en een azetroop gevend met het reactiewater. Men gebruikt bij voorkeur benzeen of toluen. Het water wordt opgevangen in een geschikte scheider, waardoor het verloop van de reactie kan worden gevolgd die wordt gestopt als de hoeveelheid gevormd water niet meer toeneemt.

15 Het cycliseren van de aldus verkregen tussenverbinding (10) kan rechtstreeks in het reactiemengsel geschieden door toevoeging van 1 mol (of een geringe overmaat: 1,1-1,2 mol) van een alkalimetaalalcoholaat opgelost in de overeenkomstige alcohol.

De reactie wordt onder reflux uitgevoerd. Het pyrazololzout (11)
20 slaat in het medium neer. Na afkoelen wordt dit zout afgezogen en vervolgens wordt het opgelost of gesuspenderd in water. Het aanzuren van het milieu tot pH 5 met een anorganisch of organisch zuur stelt het pyrazolol (11) in vrijheid, dat wordt afgezogen, gewassen met water en wordt geherkristalliseerd uit een geschikt oplosmiddel.

25 Industrieel kan het geschikter zijn het cycliseren van het tussenprodukt (10) uit te voeren met een alkalimetaalhydroxyde, bij voorkeur kaliumhydroxyde. In dat geval wordt wanneer de reactie tussen het malonaldehydaat (8) en het arylcarbazaat (9) is beëindigd het oplosmiddel verwijderd door destilleren in vacuo. Het residu wordt opgelost in een
30 lagere alcohol, bij voorkeur ethanol of methanol en aan de oplossing wordt kaliumcarbonaat toegevoegd in geconcentreerd waterige oplossing. Men gebruikt een hoeveelheid reactiecomponent die voldoende is om het bij de reactie gevormde koolzuur te neutraliseren. Door te werken bij 50-60°C is de reactie in 30 minuten beëindigd. Het pyrazolol wordt ge-
35 isoleerd en gezuiverd als eerst.

8003888

c) De oxydatie van het aryl-1-arylmercapto-4 1H-pyrazolol (11) tot het aryl-1-arylsulfonyl-4 1H-pyrazolol (12) kan geschieden door een der willekeurige algemene methoden toegepast voor dit type reactie. Het gebruik van waterstofperoxyde als oxydatiemiddel in azijnzuurmilieu
5 is bijzonder geschikt en wordt bij voorkeur toegepast.

In dat geval wordt het arylmercaptoderivaat (11) (1 mol) opgelost of gesuspenderd in 10-20 vol.dln azijnzuur. Het mengsel wordt geroerd en er wordt een overmaat perhydrol (3-5 mol) toegevoegd en het mengsel vervolgens op 80°C gebracht.

10 De reactie is in het algemeen beëindigd in 3-5 uren. Het geschiedt dat gedurende deze periode het uitgangsmateriaal dat aanvankelijk onoplosbaar is, in oplossing gaat en vervolgens slaat het reactieproduct neer.

Na afkoelen wordt het mengsel verdund met een zelfde volumehoe-
15 veelheid water, het sulfon (12) dat onoplosbaar is afgezogen, gewassen met water, gedroogd en vervolgens geherkristalliseerd uit een geschikt oplosmiddel. Vaak is het ruwe produkt voldoende zuiver om rechtstreeks te worden gebruikt voor de bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding.

20 2) De tweede methode (methode B) omvat twee trappen.

In een eerste trap levert een lager alkylarylsulfonylacetaat (13) gecondenseerd met een arylhydrazine (14) een β -arylsulfonylacetylhydrazine (15).

In een tweede trap wordt dit arylsulfonylhydrazine gecycli-
25 seerd tot het overeenkomstige pyrazolol-3 door reactie van een mierzuurderivaat, beantwoordend aan de algemene formule $HC-X_1X_2X_3$, volgens het reactieschema VI van het formuleblad.

De reactie van een lager alkylarylsulfonylacetaat (13) op een arylhydrazine (14) kan rechtstreeks geschieden door eenvoudig verwarmen
30 van de beide reagentia.

Volgens de uitvinding is het mogelijk deze condensatie uit te voeren door te werken bij aanwezigheid van een sterke organische base, in het bijzonder een tertiair vetamine, zoals triethylamine, tributylamine of triëthanolamine, die de reactie begunstigt.

35 Het mengsel van alkylarylsulfonylacetaat (1 mol), arylhydrazine (1

mol) en de tertiaire base (1 mol) wordt verwarmd op een temperatuur tussen 40 en 100°C. Om een volledige reactie van de ester (13) te verzekeren kan het noodzakelijk zijn een overmaat hydrazine (14) (1,1-1,5 mol) toe te passen; men gebruikt dan de overeenkomstige overmaat van het tertiair amine.

Om de oxydatie van het hydrazine gedurende de reactie te vermijden, verdient het aanbeveling in een stikstofatmosfeer te werken.

Men kan de reactie eveneens uitvoeren in een oplosmiddel waarvan het kookpunt tenminste gelijk is aan de reactietemperatuur. Men gebruikt dan een hoeveelheid oplosmiddel, zodat het totaal van de reagentia erin een concentratie tussen 10 en 50% heeft.

De bruikbare oplosmiddelen worden bij voorkeur gekozen uit die welke bekend zijn dat zij de aminolyse van de esters begunstigen, zoals butanol, glycol, methoxy-2-ethanol en ethoxy-2-ethanol; hieronder worden in het bijzonder die gebruikt welke heel mengbaar zijn met water wat een isoleren van het reactieprodukt bevordert.

Als lagere alkylarylsulfonylacetaten kan men niet vertakte C₁-C₅-alkylesters gebruiken maar het verdient aanbeveling bij voorkeur de methylesters toe te passen die reactiever zijn. Als men deze laatste hetzij langs de droge weg hetzij bij aanwezigheid van een oplosmiddel (b.v. glycol) gebruikt werkend onder de eerderbeschreven omstandigheden bij 50°C is de reactie in het algemeen na 12 uur verwarmen beëindigd. Als het mengsel is afgekoeld, wordt het verdund met water, waardoor het hydrazide (15) neerslaat, dat wordt afgezogen, gewassen met water en geherkristalliseerd uit een geschikt oplosmiddel.

Zoals is vermeld kan de heterocyclisering van de arylhydraziden (15) worden uitgevoerd door behandelen van laatstgenoemde met reactieve derivaten van mierzuur, beantwoordend aan de algemene formule HC-X₁X₂X₃. Onder de verbindingen van dit type kunnen worden genoemd als de meest toegepaste bij soortgelijke reacties:

- a) de lagere alkylorthoformiaten (X₁=X₂=X₃=1OR), in het bijzonder de methyl- of ethylorthoformiaten,
- b) de dimethylformamidaïacetalen (X₁=X₂=OR, X₃=-N(CH₃)₂), in het bijzonder het dimethylaminoacetal (-OR=-O-CH₃),
- c) de bisdimethylaminoalkoxymethanen (X₁=X₃=-N(CH₃)₂, X₂=OR, in het

8003888

bijzonder het bisdimethylaminomethoxymethaan en het bisdimethylamino-tert-butoxymethaan.

De studie van het gebruik van deze verschillende reagentia bij de cycliseringsreactie van de verbindingen (15) heeft getoond, dat het gebruik van de orthoformiaten niet geschikt is voor het geval. Onder de omstandigheden die gebruikelijk worden toegepast voor reacties van een zelfde type (verwarming van een verbinding (15) (1 mol) met een overmaat ethylorthoformiaat of methylorthoformiaat (3-4 mol) bij aanwezigheid van azijnzuur) worden de pyrazololen-3 (12) n.l. slechts met slechte rendementen verkregen.

De verwarming op 90-100°C gedurende 5-12 uren van een hydrazide (15) (1 mol) opgelost in DMF met een dimethylformamidedialkylketal (b.v. het dimethylketal) of een bisdimethylaminoalkoxymethaan (b.v. het bisdimethylamino-tert-butylloxymethaan) in overmaat (1,1-1,5 mol) levert een verbinding van het enamintype (15) volgens het reactieschema VII van het formuleblad.

Laatstgenoemde verbinding die niet wordt geïsoleerd wordt in waterige oplossing behandeld met een sterk anorganisch zuur wat leidt tot het gecycliseerde produkt (12) met goede rendementen (80-90%).

Echter zijn de dimethylformamidedialkylketalen en de bisdimethylaminoalkoxymethanen dure reagentia, waarvan de bereiding betrekkelijk moeilijk en lang is. Hun gebruik, zoals deze boven is beschreven, zal moeilijk kunnen worden toegepast op industriële schaal.

Volgens een methode volgens de uitvinding kan men aan deze nadelantegemoetkomen door in dimethylformamide een oplossing te bereiden van een bisdimethylaminoalkoxymethaan, dat niet wordt geïsoleerd. Deze oplossing wordt rechtstreeks gebruikt voor de reactie met het hydrazide.

Het principe van de bereiding van de bisdimethylaminoalkoxymethanen is beschreven door H. Brederick et col. (Chem. Ber. 1968, 101, blz. 41-50). De methode (vergelijking A) bestaat in het doen reageren van een watervrij apolair milieu van een alkalimetaalalkoxyde met een dimethylformamidiniumzout (zie reactievergelijking A van het formuleblad).

De formamidiniumzouten worden soms moeilijk bereid. Echter worden de arylsulfonaten, in het bijzonder het benzeensulfonaat (17) gemakkelijk

verkregen, volgens H. Ulery (J. Org. Chem. 1965, 30, 2464-2465 (zie reactieschema B formuleblad).

Men werkt b.v. door onder zacht terugvloeien te verwarmen gedurende 4 uren 1 mol benzeensulfochloride in 2,5-3 maal zijn volumehoeveelheid DMF. Onder die omstandigheden vormt zich het benzeensulfonaat (17) kwantitatief en kristalliseert uit door afkoelen tot een temperatuur beneden 30°C. Het isoleren van dit zout wordt bemoeilijkt vanwege zijn hygroscopiciteit.

Geconstateerd is dat:

- 10 a) onder de omstandigheden van de reactie B het gevormde chloorwaterstofzuur kwantitatief in oplossing blijft in het DMF;
- b) als men genoemde oplossing behandelt met de voldoende hoeveelheid van een watervrij alkalialcoholaat om dit zuur te neutraliseren en de reactie van het formamidiiniumzout volgens reactievergelijking A te verzekeren (zijnde 2 mol van het alcohol op 1 mol benzeensulfochloride) verkrijgt men een oplossing van een bis-dimethylaminoalkoxymethaan, die rechtstreeks kan worden gebruikt voor het heterocycliseren van de hydraziden (15).
- 15

Om deze reactie uit te voeren verwarmt men onder stikstofstroom bij een temperatuur tussen 80 en 100°C een hydrazide (15) (1 mol) bij aanwezigheid van een overmaat van het reagens bereid als boven aangegeven gedurende 5-6 uren. Na afkoeling wordt de oplossing verdund met 2-4 malen zijn volumehoeveelheid water. Zij wordt op de pH 3-4 gebracht door toevoeging van een sterk anorganisch zuur. Het pyrazolol (2) dat neerslaat wordt afgezogen en geherkristalliseerd uit een geschikt oplosmiddel.

Om een volledige reactie van het hydrazide te verkrijgen bij deze bewerking gebruikt men bij voorkeur een overmaat reagens verkregen door te behandelen 1,1-1,5 mol benzeensulfochloride op 1 mol hydrazide.

30 De nieuwe aryl-1-arylsulfonyl-4- γ -mono- en dialkylaminopropoxy-3-pyrazolen (1), die onderwerp van de uitvinding vormen, zijn hypocholesterolemische en hypolipemische middelen van een nieuw type.

Voor de therapeutische toepassing van deze stoffen gebruikt men bij voorkeur hun zuuradditieozouten met in farmaceutisch opzicht aanvaardbare zuren, zoals b.v. chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, salpeter-

35

8003888

zuur, zwavelzuur, fosforzuur, azijnzuur, melkzuur, citroenzuur, wijnsteen-
zuur, oxaalzuur, benzoëzuur, barnsteen-
zuur, maleïnezuur, methaan-
sulfonzuur, ethaansulfonzuur, kamfersulfonzuur, benzeensulfonzuur en
para-tolueensulfonzuur, enz.

5 Deze verbindingen worden toegediend oraal in een der algemeen hier-
toe toegepaste vormen: tabletten, gelen, dragees, poeders, waterige sus-
pensies en siropen . In deze vormen kunnen de actieve stoffen afzonder-
lijk worden toegepast of gecombineerd met verschillende inerte farma-
ceutisch aanvaardbare dragers. Men kan er eveneens verschillende zoet-
10 stoffen of reukstoffen aan toevoegen, die algemeen tot dit doel worden
gebruikt.

Men kan met name tabletten gebruiken met 0,010 tot 0,050 g actieve
stof en met verschillende excipiëntia, zoals natriumcitraat, calcium-
carbonaat en dicalciumfosfaat met tevens verschillende desintegrerende
15 middelen, zoals zetmeel (met name tapioca en aardappelzetmeel), algine-
zuur en verschillende complexe silicaten, alsmede bindmiddelen, zoals
saccharose, arabische gom of polyvinylpyrrolidon. De tabletten kunnen
eveneens middelen bevatten die algemeen worden toegepast voor het
bevorderen van de tabletvorming, zoals talk, magnesiumstearaat of na-
20 triumlaurylsulfaat.

Bij wijze van voorbeeld heeft men tabletten bereid met onderstaande
samenstelling:

	<u>voor 1 tablet</u>
actieve verbinding (vb. I)	10 mg
25 lactose	102 mg
graanzetmeel	70 mg
saccharose	25 mg
carboxymethylzetmeel	9 mg
magnesiumstearaat	4 mg

30 De aldus verkregen tabletten van 220 mg worden gedrageerd met een
saccharoseoplossing voor het verkrijgen van dragees met een gewicht
van 415 mg.

Soortgelijke vaste samenstellingen kunnen worden toegepast voor het
vullen van capsules uit zachte of harde gelatine.

35 Voor het verkrijgen van waterige oplossingen of elixers voor toe-
doening langs orale weg kan de actieve verbinding worden gecombineerd

met verschillende zoetstoffen, aromatiserende stoffen of kleurstoffen en eventueel emulgeermiddelen of worden gesuspenseerd tezamen met verdunningsmiddelen, zoals water, ethanol, propyleenglycol, glycerol of deze stoffen in wisselende combinaties.

- 5 De totale dagelijkse dosering ligt tussen 0,030 en 0,150 g verdeeld over twee of drie toedieningen per 24 uur.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van onderstaande voorbeelden die betrekking hebben op de bereiding van de verbindingen.

Voorbeeld I:

- 10 p-chloorfenylsulfonyl-4-¹-dimethylaminopropoxy-3-fenyl- 1H-pyrazol

(I, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = Cl$; $R_5 = R_6 = -CH_3$).

- In een rondbodem van 3 liter met drie buisstukken, voorzien van een roerder, een druppeltrechter, een thermometer en een opstijgende koeler bereidt men een oplossing van kaliumtert.butylaat door op-
15 lossen van 21,5 g (0,55 gramatocm) kalium in 440 cm³ tert.butanol. Men voegt toe 180 g (0,595 mol) p-chlorofenylsulfonyl-4-fenyl-1 1H-pyrazolol-3 en 450 cm³ dimethylformamide.

- Het mengsel wordt verwarmd gedurende 30 minuten onder reflux. Na afkoelen tot 30°C voegt men eraan toe 78,5 g (0,646 mol) N-(chloro-
20 3-propyl)-dimethylamine. De reactie wordt beëindigd door verwarmen onder reflux onder roeren gedurende 5 uren.

- Het grootste deel van de oplosmiddelen wordt verwijderd door destillatie op een waterbad in vacuo van een waterstraalpomp (12 mm Hg). Het residu wordt opgenomen in 400 cm³ water. De waterige suspensie wordt
25 geëxtraheerd met methyleenchloride (400 cm³, vervolgens 2 x 200 cm³). De verenigde extracten worden gewassen met 2 N loog (3 x 75 cm³) en vervolgens met een verzadigde oplossing van natriumchloride (200 cm³). De organische oplossing wordt gedroogd boven K₂CO₃ en ontkleurd door schudden met dierlijke kool; zij wordt gefiltreerd, geconcentreerd tot
30 droog in vacuo aan een waterstraalpomp. Het residu wordt geherkristalliseerd in ethanol (400 cm³). Men verkrijgt 183 g (rendement 81%) p-chlorofenylsulfonyl-4-¹-dimethylaminopropoxy-3-fenyl-1 1H-pyrazol (smpt. 109°C).

Analyse voor C₂₀H₂₂ClN₃O₃S (M.G. 419,92).

- 35 Berekend % C 57,20 , H 5,28 , N 10,01 , Cl 8,44.

8003888

gevonden %: C 57,49, H 5,48, N 9,81, Cl 8,51.

Methaansulfonaat

Aan 183 g van de bovengenoemde base opgelost in 900 cm³ ethylacetaat worden toegevoegd 41,9 g methaansulfonzuur. Het neerslag wordt
5 afgezogen en geherkristalliseerd uit een mengsel van aceton en isopropyl-
oxyde. Men verkrijgt 196 g (rendement 87%) p-chlorofenylsulfonyl-4-
dimethylaminopropoxy-3-fenyl-1 H-pyrazolmethaansulfonaat met smpt.
151°C.

Analyse voor C₂₀H₂₂ClN₃O₃S, HO₃SCH₃ (M.G 516,03).

10 berekend % C 48,88, H 5,08, N 8,14

gevonden % C 48,82, H 5,13, N 8,37.

Men herhaalt de werkwijze, beschreven in voorbeeld I voor het
bereiden van de verbindingen van de voorbeelden II-XVII uitgaande van
op geschikte wijze gesubstitueerde arylsulfonyl-4-aryl-1 H-pyrazolen-3.

15 De constanten van de verkregen basen, alsmede die van hun methaansul-
fonaten zijn vermeld in tabel A hierna.

Voorbeeld XVIII:

a) Een oplossing van kaliumtert.butylaat wordt bereid door op-
lossen van 4,8 g van het metaal (0,123 gramatoom) in 100 cm³ tert.butanol.

20 Het oplosmiddel in overmaat wordt verwijderd door afdampen in vacuo,
beschermd tegen vochtigheid in een stikstofatmosfeer. Aan het aldus ver-
kregen droge alcoholaat voegt men toe een oplossing van 40 g p-chloro-
fenylsulfonyl-4-fenyl-1 H-pyrazolol-3 in een mengsel van 90 cm³ DMF
en 360 cm³ toluen. Het mengsel wordt geroerd en 30 minuten onder re-

25 flux verwarmd. Men voegt eraan toe 12,4 g (0,13 mol) chloro-3-propanol.
De reactie wordt beëindigd door verwarmen onder reflux en roeren
gedurende 20 uren.

De oplosmiddelen worden verwijderd door concentreren in vacuo
(12 mm Hg) bij 100°C. Het residu wordt opgenomen in 90 cm³ 2 N KOH
30 om het niet omgezette pyrazolol op te lossen. De waterige suspensie wordt
geëxtraheerd met 200 cm³ en vervolgens 2 x 100 cm³ ethylacetaat. De
verenigde waterige oplossingen worden gewassen met water, gedroogd
over K₂CO₃ en ontkleurd door schudden met dierlijke kool. Na filtreren
worden zij tot droog afgedampt bij 100°C in vacuo.

35 Het vaste residu wordt geherkristalliseerd uit ethanol (100 cm³).

8003888

Men verkrijgt 16,5 g p-chlorofenylsulfonyl-4- γ -hydroxypropoxy-3-fenyl-1 lH-pyrazol, smpt. 109°C.

Analyse voor $C_{18}H_{17}ClN_2O_4S$ (M.G. 392,86)

berekend % C 55,03, H 4,36, N 7,13, Cl 9,03, S 8,16;

5 gevonden % C 54,81, H 4,43, N 7,28, Cl 9,22, S 8,10.

b) Aan een oplossing van 13 g van de voorgaande alcohol (0,035 mol) in 70 cm³ methyleenchloride worden toegevoegd 5,4 g (0,053 mol) triethylamine. Het mengsel wordt geroerd en afgekoeld tot -10°C. Men voegt er druppelsgewijze aan toe 4,5 g (0,039 mol) methaansulfochloride. Na
10 roeren gedurende 30 minuten bij 0-5°C wordt de oplossing uitgegoten op 25 cm³ ijswater. De organische fase wordt afgescheiden door afschenken; zij wordt achtereenvolgens gewassen met water, een oplossing van natriumbicarbonaat en vervolgens opnieuw met water. Zij wordt gedroogd (Na_2SO_4), gefiltreerd en vervolgens in vacuo tot droog ingedampt. Het
15 vaste residu wordt geherkristalliseerd uit 250 cm³ ethanol. Men verkrijgt 15,1 g p-chlorofenylsulfonyl-4- γ -methaansulfonyloxypropoxy-3-fenyl-1 lH-pyrazol, smpt. 114°C.

Analyse voor $C_{19}H_{19}ClN_2O_6S_2$ (M.G. 470,95).

Berekend %: C 48,45, H 4,07, N 5,95, Cl 7,53, S 13,62;

20 gevonden %: C 48,88, H 4,16, N 6,16, Cl 7,75, S 13,22.

c) 4,3 g van de voorgaande ester (0,009 mol) en 4,1 g dimethylamine (0,09 mol) in 40 cm³ ethanol worden gedurende 7 uren op 90°C in een autoclaaf van 100 cm³ uit staal verwarmd.

Na afkoelen worden het oplosmiddel en de overmaat amine ver-
25 wijderd door concentreren in vacuo.

Het residu wordt opgelost in 40 cm³ van een 1N methaansulfonzuur. De oplossing wordt gefiltreerd voor het afscheiden van een gering onoplosbaar materiaal, geëxtraheerd met ether (3 x 20 cm³), vervolgens alkalisch gemaakt onder toevoeging van natronloog. Het neerslag wordt ge-
30 extraheerd met methyleenchloride (3 x 50 cm³). De verenigde organische oplossingen worden gewassen met water, vervolgens gedroogd (K_2CO_3). Na filtreren worden zij tot droog in vacuo geconcentreerd. Men verkrijgt 3,1 g (rendement 81%) p-chlorofenylsulfonyl-4- γ -dimethylamino-propoxy-3-fenyl-1 lH-pyrazol, smpt. 109°C. Identiek aan het produkt
35 beschreven in voorbeeld I.

8003888

Voorbeeld XIX:

p-chloorfenylsulfonyl-4- γ -morfolinopropoxy-3-fenyl-1 1H-pyrazol

- 7 g (0,015 mol) van de ester bereid volgens voorbeeld XVIIIb en 7,8 g (0,09 mol) morfoline worden verwarmd gedurende 8 uren op 95°C.
- 5 De overmaat amine wordt verwijderd door destillatie in vacuo (12 mm Hg) bij 100°C. Het residu wordt opgelost in 100 cm³ 0,5 N methaansulfonzuur. Na filtreren wordt de oplossing alkalisch gemaakt door toevoeging van natronloog. Het reactieproduct wordt geïsoleerd als beschreven in voorbeeld XVIIIc. De ruwe base wordt gerekristalliseerd uit 80 cm³ ethanol.
- 10 Men verkrijgt 6,3 g (rendement 92%) p-chlorofenylsulfonyl-4- γ -morfolinopropoxy-3-fenyl-1 1H-pyrazol, smpt. 144°C.
- Analyse voor C₂₂H₂₄ClN₃O₄S (M.G. 461,96)
Berekend % C 57,20, H 5,24, N 9,10, Cl 7,68, S 6,94,
gevonden % C 57,23, H 5,28, N 9,24, Cl 7,83, S 6,70.

15 Methaansulfonaat

- Aan 5,8 g base opgelost in 200 cm³ aceton worden toegevoegd 1,2 g methaansulfonzuur. Het neerslag wordt afgezogen en geherkristalliseerd in 120 cm³ ethanol. Men verkrijgt 6,3 g (rendement 89%) van het zout, smpt. 225°C.
- 20 Analyse voor C₂₂H₂₄ClN₃O₄S, HO₃SCH₃ (M.G. 558,87).
berekend % C 49,50, H 5,06, N 7,53, Cl 6,35, S 11,49,
gevonden % C 49,88, H 5,18, N 7,50, Cl 6,34, S 11,25.

Voorbeeld XX:

p-chlorofenylsulfonyl-4- γ -methylaminopropoxy-3-fenyl-1 1H-pyrazol

- 25 15 g (0,032 mol) van de ester beschreven in voorbeeld XVIIIb en 32 g 33%'s waterig methylamine worden opgelost in 150 cm³ ethanol. Het mengsel wordt gedurende 7 uren op 90°C in een autoclaaf verwarmd. Na afkoelen wordt het reactieproduct geïsoleerd, als beschreven in voorbeeld XVIIIc. Het wordt gezuiverd door herkristalliseren uit hexaan.
- 30 Men verkrijgt 19 g (rendement 83%) p-chlorofenylsulfonyl-4- γ -methylaminopropoxy-3-fenyl-1 1H-pyrazol, smpt. 74°C.
- Analyse voor C₁₉H₂₀ClN₃O₃S (M.G. 405,90)
Berekend % C 56,22, H 4,97, N 10,35, Cl 8,74, S 7,90,
gevonden % C 56,00, H 5,03, N 10,37, Cl 8,68, S 8,10.

35 Methaansulfonaat

8003888

Aan 8 g base, opgelost in 160 cm³ ethylacetaat, worden 1,9 g methaansulfonzuur toegevoegd. Het neerslag wordt afgezogen en geherkristalliseerd uit aceton. Men verkrijgt 8,4 g van het zout, smpt. 148°C.

Analyse voor C₁₄H₂₀ClN₃O₃S, HO₃SCH₃ (M.G. 502,00)

- 5 Berekend % C 47,85, H 4,82, N 8,37, Cl 7,06, S 12,77,
gevonden % C 47,89, H 4,97, N 8,63, Cl 7,22, S 12,89.

Voorbeeld XXI:

p-chlorofenylsulfonyl-4- γ -ethylaminopropoxy-3-fenyl-1 LH-pyrazol

- 7,9 g (0,017 mol) van de ester beschreven in voorbeeld XVIIIb en
10 7,6 g (0,17 mol) ethylamine opgelost in 100 cm³ ethanol worden verwarmd gedurende 7 uur op 90°C in een autoclaaf. Het reactieproduct wordt geïsoleerd als aangegeven in voorbeeld XVIIIc. Het wordt gezuiverd door herkristalliseren uit isopropoxyde. Men verkrijgt 6 g (rendement 85%) p-chlorofenylsulfonyl-4- γ -ethylaminopropoxy-3-fenyl-1 LH-pyrazol, smpt.
15 97°C.

Analyse voor C₂₀H₂₂ClN₃O₃S (M.G. 419,92).

Berekend % C 57,20, H 5,28, N 10,00, Cl 8,44, S 7,64,
gevonden % C 56,90, H 5,21, N 10,05, Cl 8,36, S 8,00.

Methaansulfonaat

- 20 Aan 5,8 g base opgelost in 200 cm³ ethylacetaat worden toegevoegd 1,3 g methaansulfonzuur. Het neerslag wordt geherkristalliseerd uit aceton. Men verkrijgt 6,3 g (rendement 88%) van het zout, smpt. 149°C.
Analyse voor C₂₀H₂₂ClN₃O₃S, HO₃SCH₃ (M.G. 516,03).
Berekend % C 48,87, H 5,08, N 8,14, Cl 6,87, S 12,43,
25 gevonden % C 48,65, H 5,08, N 8,20, Cl 7,15, S 12,44.

Voorbeeld XXII:

p-chlorofenylsulfonyl-4-fenyl-1- γ -piperidinopropoxy-3 LH-pyrazol

- 6,85 g van de mesylester, beschreven in voorbeeld XVIIIb en 7 g piperidine worden 4 uur op 100°C op een waterbad verwarmd. Overmaat
30 piperidine wordt verdreven door destillatie in vacuo. Het reactieproduct wordt geïsoleerd, zoals aangegeven in voorbeeld XVIIIc. Het wordt gezuiverd door herkristallisatie in isopropoxyde (150 cm³). Men verkrijgt 3,7 g base smeltend in twee etappes. (Smpt 115°C;
stollen, vervolgens smpt. 160°C).

- 35 Analyse voor C₂₃H₂₆ClN₃O₃S (M.G. 459,98)

8003888

Berekend % C 60,06, H 5,70, Cl 7,71, S 6,97,

gevonden % C 60,40, H 5,81, Cl 7,79, S 6,95.

Aan 3,3 g van de base opgelost in 100 cm³ ethylacetaat worden toegevoegd 2 cm³ van een 4 N HCl-oplossing in ethanol. Het neerslag wordt
5 afgezogen en gedroogd in vacuo bij aanwezigheid van fosforzuur. Men verkrijgt 3,5 g van het chloorhydraat, smpt. 206°C.

Voorbeeld XXIII

p-chlororfenylsulfonyl-4-fenyl-1- γ -pyrrolidinopropoxy-3 1H-pyrazol

4,07 g van de mesylester beschreven in voorbeeld XVIIIb en 1,36 g
10 pyrrolidine opgelost in 20 cm³ tolueen, worden 3 uren op 90°C verwarmd. Het oplosmiddel wordt afgedampt in vacuo, het residu opgenomen in 20 cm³ van een 2 N oplossing van methaansulfonzuur. Het reactieproduct wordt geïsoleerd, zoals aangegeven in voorbeeld XVIIIc. Na herkristalliseren uit isopropyloxyde verkrijgt men 2,6 g base, smpt. 125°C.

15 Analyse voor C₂₂H₂₄ClN₃O₃S (M.G. 445,96).

Berekend % C 59,25, H 5,42, N 9,42,

gevonden % C 59,40, H 5,53, N 9,63.

Aan 2,45 van deze base, opgelost in 75 cm³ ethylacetaat worden toegevoegd 2 cm³ 4 N HCl in ethanol. Het neerslag wordt afgezogen en gedroogd
20 in een vacuum van fosforzuur. Men verkrijgt 2,6 g chloorhydraat, smpt. 210°C.

Voorbeeld XXIV:

p-chlorofenylsulfonyl-4-fenyl-1 1H-pyrazolol-3.

Dit voorbeeld illustreert de bereiding volgens methode A van de
25 pyrazololen-3 toegepast voor het verkrijgen van de verbindingen volgens de uitvinding.

a) p-chlorofenylthiomalonethylaldehydaat.

38 g natrium (1,65 gramatoom) worden opgelost in 450 cm³ absolute ethanol. De alcohol in overmaat wordt verwijderd door destillatie in
30 vacuo (12 mm Hg) bij 100°C in stikstofatmosfeer. Het aldus verkregen droge natriumethylaat wordt bedekt met 750 cm³ tolueen en het mengsel wordt krachtig geschud en beschermd tegen lucht en vocht; het wordt uitwendig afgekoeld. Men voegt er druppelsgewijs in 1 uur bij een temperatuur tussen 0 en 5°C een mengsel van parachlorofenylethylthioacetaat (346 g,
35 1,5 mol) en ethylformiaat (222 g; 3 mol) aan toe. Het mengsel wordt

8003888

geroerd gedurende nog 2 uur bij 5°C en vervolgens een nacht aan normale temperatuur overgelaten.

De suspensie van het natriumenolaat wordt opgenomen in 900 cm³ ijswater onder roeren. De waterige fase wordt afgescheiden en de organische
5 fase gewassen met 100 cm³ 1 N NaOH. De alkalische extracten worden verenigd met de waterige fase, die op een pH 1 wordt gebracht door toevoeging van geconcentreerd HCl. Het reactieproduct wordt geëxtraheerd met ether (3 x 500 cm³). De organische oplossing wordt gedroogd (Na₂SO₄) en vervolgens gefiltreerd. Het oplosmiddel wordt in vacuo afgedampt (12 mm
10 Hg) bij 40°C. Men verkrijgt aldus 377 g (rendement 97%) p-chlorofenylthioëthylmalonaldehydaat dat voldoende zuiver is om voor de volgende behandeling te worden gebruikt.

b) p-chlorofenylthio-4-fenyl-1 1H-pyrazolol-3.

In een rondbodemkolf van 1 liter (voorzien van een roerder,
15 een druppeltrechter en een Dean-Stark-scheider verbonden aan een opstijgende koeler) verwarmt men onder reflux onder roeren het mengsel: toluen (320 cm³), fenyl-3-ethylcarbazaat (144 g, 0,8 mol), p-chlorofenylthioethylmalonaldehydaat (207 g, 0,8 mol). De reflux wordt gehandhaafd tot de hoeveelheid water, die bij de reactie is gevormd, niet
20 meer toeneemt, wat ongeveer 3 uren in beslag neemt.

Het oplosmiddel wordt verwijderd door destillatie in vacuo (12 mm Hg) bij 100°C. Het olieachtige residu wordt opgelost in 220 cm³ methanol. De oplossing wordt gebracht op 50°C en men voegt toe een oplossing van kaliumcarbonaat (158 g) in 100 cm³ water. Deze toevoeging geschiedt bij
25 een zodanige snelheid, dat de door de reactie veroorzaakte warmte een regelbare reflux van het oplosmiddel handhaaft wat ongeveer 1 uur vergt. Het mengsel wordt nog 30 minuten geroerd. Na afkoeling voegt men er 1100 cm³ water aan toe om de zouten die zijn neergeslagen, op te lossen. De oplossing wordt voorzichtig aangezuurd (belangrijke ontwikkeling van
30 koolzuur) met behulp van geconcentreerd HCl (220 cm³).

Na roeren gedurende 1 uur bij gewone temperatuur wordt het neerslag afgezogen, gewassen met water en gedroogd onder fosforzuurvacuüm. Men verkrijgt 181 g (75%) p-chlorofenylthio-4-fenyl-1 1H-pyrazolol-3, met smpt. 214°C. Voor de analyse wordt een monster geherkristalliseerd
35 in methoxy-2-ethanol.

8003888

Analyse voor $C_{15}H_{11}ClN_2O_3$ (MG 302,78)

Berekend % C 59,50, H 3,66, N 9,25, Cl 11,71,

gevonden % C 59,52, H 3,86, N 9,05, Cl 11,93.

- c) In een rondbodemkolf van 3000 cm^3 met drie buisstukken, voorzien
5 van een roerder, druppeltrechter, thermometer en opstijgende koeler,
wordt een suspensie van 181 g (0,6 mol) pyrazolol beschreven onder b)
in 1800 cm^3 ijsazijn geroerd. Men voegt eraan toe 180 cm^3 (1,8 mol)
30% perhydrol; het mengsel wordt geroerd en verwarmd bij 80°C gedurende
4 uur. Gedurende deze tijd gaat het uitgangsmateriaal in oplossing,
10 vervolgens slaat het reactieprodukt ten dele neer.

Na terugkeer tot normale temperatuur voegt men aan het reactiemeng-
sel toe 1800 cm^3 water. Het neerslag wordt afgezogen, gewassen met water
en gedroogd bij 80°C . Men verkrijgt 145 g (73%) p-chlorofenylsulfonyl-4-
fenyl-1 1H-pyrazolol-3, met smpt. 215°C .

- 15 Analyse voor $C_{15}H_{11}ClN_2O_3S$ (MG 334,78).

Berekend % C 53,81, H 3,31, N 8,37, Cl 10,59,

gevonden % C 53,71, H 3,49, N 8,30, Cl 10,75.

Voorbeeld XXV:

- Door te werken zoals beschreven in voorbeeld XXIVb) en onder ge-
20 bruik van ethylarylthioacetaten en ethylaryl-3-carbazaten die geschikt
zijn gesubstitueerd werden de aryl-1-arylmercapto-pyrazololen-3 waarvan de
constanten zijn aangegeven in de tabel B hieronder, bereid.

- Door oxydatie met behulp van perhydrol, zoals aangegeven in voor-
beeld XXIVc) leiden zij tot de overeenkomstige sulfonen, waarvan de
25 constanten zijn vermeld in tabel D hierna.

Voorbeeld XXVI:

p-chlorofenylsulfonyl-4-fenyl-1 1H-pyrazolol-3.

- Dit voorbeeld illustreert de bereiding volgens de methode B van
de pyrazololen-3, toegepast voor het verkrijgen van de verbindingen vol-
30 gens de uitvinding.

1) β -(p-chlorofenylsulfonyl-2-acetyl)-fenylhydrazine.

- In een rondbodem met drie buisstukken omvattend een mechanische
roerder, gastoevoer, een thermometer en een opstijgende koeler, voorzien
van een CaCl_2 -buisje, verwarmt men tot 50°C gedurende 12 uren onder roeren
35 en onder inleiden van een stroom water vrije stikstof een mengsel van

p-chlorofenylsulfonyl-2-methylacetaat (224 g, 0,9 mol), ethyleenglycol (540 cm³), fenylhydrazine (146 g, 1,35 mol) en triëthylamine (180 cm³, 1,3 mol).

Reeds bij het begin van de verwarming gaat het uitgangsmateriaal
5 in oplossing. Het reactieprodukt begint neer te slaan na 4 uren.

Het mengsel wordt afgekoeld en verdund met 1100 cm³ water. Het neerslag wordt afgezogen, gewassen met water en gedroogd bij 50°C.

Men verkrijgt 217 g (rendement 74%) β -(p-chlorofenylsulfonyl-2-acetyl)fenylhydrazine, smtp. 171°C.

10 Voor de analyse wordt een monster geherkristalliseerd uit ethanol, smtp. 171°C.

Analyse voor C₁₄H₁₃ClN₂O₃S (MG 324,79).

Berekend % C 51,77, H 4,03, N 8,63, Cl 10,92, S 9,87,

gevonden % C 51,65, H 4,14, N 8,46, Cl 10,92, S 9,40.

15 2) Heterocyclisering

a) Een oplossing van N,N,N',N'-tetramethylformamidiiniumbenzeensulfonaat wordt bereid onder toevoeging van 74,2 g (0,42 mol) benzeensulfonochloride aan 210 cm³ watervrij DMF. Het mengsel wordt geroerd, beschermd tegen vocht gedurende 2 uren bij gewone temperatuur en vervolgens 4 uren
20 onder reflux verwarmd. De oplossing wordt afgekoeld door 30°C om kristallisatie van het reagens, die plaats heeft bij lagere temperaturen, te vermijden.

b) In een rondbodem van 3 liter met 4 buisstukken, voorzien van een mechanische roerder, een thermometer, een druppeltrechter, een opstijgen-
25 de koeler (voorzien van een natronkalkbuisje) en een toevoer voor droge stikstof, lost men onder roeren op 32,8 g (0,84 gramatoom) kalium in 670 cm³ t.butanol.

De koeler wordt in dalende richting geplaatst en verbonden aan een ontvangerkolf, die zelf is verbonden met het vacuum van een waterstraal-
30 pomp door middel van dehydraterende buis (CaCl₂) bestemd om de toevoer van vocht in het toestel te vermijden. De overmaat t.butanol wordt in vacuum verwijderd (20 mm) bij 100°C.

Aan het aldus bereide kaliumtert.butylaat wordt toegevoegd: 210 cm³ watervrij DMF. De suspensie wordt geroerd en gehandhaafd onder een
35 stroom droge stikstof. Men voegt eraan toe de oplossing van het tetra-

8003888

methyloformamidiiniumbenzeensulfonaat bereid volgens a) en gehandhaafd op 30°C. Het mengsel wordt 3 uren bij gewone temperatuur onder een stikstof-atmosfeer tegen bescherming van vocht geroerd.

5 Men voegt snel toe 91 g (0,28 mol) β -(p-chlorofenylsulfonyl-2-acetyl) fenylhydrazine. Door handhaven van de stroom stikstof en het roeren wordt de temperatuur gebracht en gehandhaafd op 90°C gedurende 5 uren gedurende welke het bij de reactie gevormde dimethylamine zich ontwikkelt.

10 Na afkoelen tot normale temperatuur wordt het mengsel opgenomen in 800 cm³ water. De oplossing wordt geroerd en op een pH 3-4 gebracht door toevoeging van geconcentreerd HCl (35 cm³). De vaste stof wordt afgezogen, gewassen met water en gedroogd bij 80°C. Men verkrijgt 88 g (90%) p-chlorofenylsulfonyl-4-fenyl-1 LH-pyrazolol-3 met een smpt. 216°C identiek aan het produkt, beschreven in voorbeeld XXIVc).

15 Door bij b) het kaliumtert.butylaat te vervangen door een equivalente hoeveelheid natriummethylaate verkrijgt men hetzelfde produkt met eenzelfde rendement.

Voorbeeld XXVII:

20 Door te werken, als is beschreven in voorbeeld XXVI-1 uitgaande van geschikt gesubstitueerde β -arylsulfonylmethylacetaten en eventueel gesubstitueerde fenylhydrazinen verkrijgt men de β -(arylsulfonyl-2-acetyl)-arylhidrazinen waarvan de constanten zijn beschreven in tabel C hierna.

De constanten van de aryl-1-arylsulfonyl-4-pyrazololen-3, toegepast voor de bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding van de voorbeelden I-XXIII zijn beschreven in tabel D hierna.

25 De produkten volgens de uitvinding bezitten een uitgesproken hypolipemische activiteit zowel op het cholesterol als de triglyceriden. De intensiteit van deze werkingen is afhankelijk van de aard van de substituenten R₁, R₂, R₃ en R₄.

30 Met het doel de activiteit van de verschillende verbindingen te onderzoeken en die uit te kiezen, die geschikt zijn voor uitvoerige bestudering heeft men eerst van elk de benaderde waarde van de DL bij de muis bepaald (bij toedienen langs orale weg), alsmede de hypolipemische⁵⁰ activiteit onderzocht bij orale toediening aan de rat onderworpen aan een normaal voedingsregiem.

35 Acute toxiciteit bij de muis

8003888

Drie partijen van 10 mannelijke muizen elk wegend 20-22 g krijgen doses van 100, 300 en resp. 1000 mg/kg van het bestudeerde produkt, opgelost in gedestilleerd water. De verschillende doses worden toegediend in een volume oplosmiddel, zodanig dat men 0,5 cm³ oplossing voor 20 g van het dier gebruikt.

De sterften worden geobserveerd gedurende 7 dagen.

Voor de voorbeelden I, en IX werden de DL-waarden gepreciseerd en grafisch bepaald volgens de methode der z.g. "log-probits".

Hypolipemische werking

Partijen van 10 mannelijke wistarratten met een gewicht van 225 tot 250 g, werden onderworpen aan een normaal voedingsregiem.

Gedurende 4 dagen werd het te bestuderen produkt toegediend langs orale weg, opgelost in gedestilleerd water in een hoeveelheid van 10 cm³ oplossing per kg lichaamsgewicht.

De 5e dag na een vastingsperiode van 17 uren werden de lichtelijk met ether geanesthetiseerde dieren onderworpen aan een aderpunctie in de sinus retro-orbitalis. In het aldus afgenomen bloed bepaalt men voor elk dier het cholesterolgehalte (volgens de methode van Liebermann) en het triglyceridegehalte (methoden van Kessler en Lederer).

De dieren worden opgeofferd en de levers worden gewogen.

Evenwijdig daaraan wordt een blanco partij van 10 ratten op dezelfde wijze behandeld doch ontvangt slechts het water. Dezelfde bepalingen (cholesterol, triglyceriden, gewicht van de levers) worden uitgevoerd als boven op elk der dieren van deze partij.

De variaties van de verschillende parameters van de behandelde dieren worden uitgedrukt in procenten betrokken op dezelfde parameters van de blanco-dieren.

De resultaten worden vermeld in tabel E hierna. De toegediende doses werden gekozen als functie van het produkt van voorbeeld I, waarvoor de minimale actieve dosis van de orde van 5 mg/kg is. De stoffen werden beproefd met het dubbele van deze dosis. In het geval van de minst actieve verbindingen onderzocht men de activiteit bij een dosis van 50 mg/kg.

In tabel E worden slechts de variaties gelijk of groter dan 10% als een activiteit openbarend beschouwd. Onderzoek van deze tabel E

8003888

toont aan, dat de meeste der verbindingen volgens de uitvinding actief zijn op tenminste één der beide parameters, n.l. het cholesterol en/of de triglyceriden.

Ter vergelijking onderwierp men het clofibraat-(p.chlorofenoxyethyl-
5 isobutyraat) aan dezelfde proeven. Dit produkt bezit een DL_{50} van 1800 mg/kg (muis, orale weg). Bij de rat oraal toegediend in een dosis van 100 mg/kg veroorzaakt het betrokken op de blanco's een vermindering van de cholesterolemie (van -20 tot -30%), een vermindering van de triglyceriden (-15 tot -30%) en een hepatomegalie (+10 tot 25%).

10 De verbinding van voorbeeld I (p-chlor-fenylsulfonyl-4- β -dimethylamino-propoxy-3-fenyl-1 LH-pyrazol) waarvoor de voorgaande resultaten een aanmerkelijke activiteit vertonen, is het onderwerp van een uitvoerige studie geweest.

Minimale actieve dosis bij de normale rat.

15 Onder toepassing van het experimentele protocol, als boven beschreven, zocht men de minimale actieve doses voor de hypocholesterolemische en hypotriglyceridemische activiteit. In de loop van deze proeven onderzocht men onder dezelfde omstandigheden de minimale actieve doses van clofibraat. De resultaten zijn opgetekend in tabel F hierna.

20 Het produkt van voorbeeld I geeft in een dosis van 6 mg/kg een verlaging van het cholesterol en de triglyceriden tenminste gelijk aan die verkregen met 50 mg/kg clofibraat. Bij die proeven is de activiteit van het produkt van voorbeeld I derhalve 9-10 malen sterker dan die van het clofibraat.

25 Minimale actieve dosis bij de rat onderworpen aan een hyperlipidisch regiem

Mannelijke wistarratten van 250 g werden onderworpen aan een regiem overbeladen aan lipiden bevattend 37% boter en 4,5 % cholesterol. Voor elke dosis van het bestudeerde produkt gebruikt men een partij van 15
30 dieren. Men dient het produkt dagelijks toe aan elk dier gedurende 15 achtereenvolgende dagen. Men neemt proeven met toenemende doses van 0,625 tot 25 mg/kg.

Evenwijdig aan deze proeven wordt onder dezelfde omstandigheden het clofibraat toegediend in doses van 60 en 300 mg/kg.

35 Een blanco-partij bestaat uit dieren die hetzelfde voedingsregiem

8003888

ontvangen met uitzondering van elke andere behandeling.

De 16e dag, na een vastperiode van 16 uren, worden de dieren opgeofferd en worden de eerder beschreven bepalingen uitgevoerd.

Resultaten vermeld in tabel G zijn uitgedrukt als gemiddeld percentage van de variaties van de parameters onderzocht voor de behandelde
5 dieren betrokken op de blanco-partij.

Het produkt van voorbeeld I veroorzaakt een zeer significante verlaging van de drie beschouwde bloedfactoren (cholesterol, triglyceriden, totaal lipiden) vanaf 1,25 mg/kg. Bij een dosis van 0,625 mg/kg
10 wordt het cholesterol en de totaal lipiden nog belangrijk verminderd.

Onder dezelfde omstandigheden is het clofibraat slechts actief bij een dosis groter dan 60 mg/kg; de bij deze dosering verkregen resultaten zijn niet statistisch significant.

Bij dit proefmodel lijkt de verbinding van voorbeeld I derhalve
15 50 tot 60 malen actiever dan het clofibraat.

De hyperlipidische behandeling veroorzaakt bij de dieren een hepatomegalie. Het is opmerkelijk, dat bij de minimale actieve dosis (1,25 mg/kg) het produkt van voorbeeld I deze hepatomegalie niet verhoogt terwijl het clofibraat een significante verhoging van de lever-
20 gewichten bij een dosis (60 mg/kg) veroorzaakt, die nog onvoldoende is om een modificatie van waarde van de lipidische bloedparameters te veroorzaken.

Bij doses die zeer veel groter zijn dan de hypolipemische doses (20-30 mg/kg), is de verbinding volgens voorbeeld I bij orale toediening ontbloot van opmerkelijke farmacologische werkingen; zij is
25 inactief op het centrale zenuwstelsel en op de cardiovasculaire en respiratoire systemen. Zij bezit geen zweerverwekkende werking.

De acute toxiciteit werd bepaald volgens de gebruikelijke technieken en berekend volgens de methode der "log-probits".

30 Langs orale weg is de DL_{50} 670 mg/kg bij de muis en groter dan 1500 mg bij de rat.

Intraperitoneaal is de DL_{50} 125 mg/kg bij de muis en 155 mg/kg bij de rat.

De toxiciteit bij herhaalde toediening werd bestudeerd bij de rat
35 en de hond.

8003888

Bij de rat werd het produkt van voorbeeld I dagelijks toegediend gedurende 1 maand langs orale weg met doses van 2,5,5,10,30 en 90 mg/kg. Voor elke dosis gebruikte men een partij van 10 mannelijke dieren en 10 vrouwelijke dieren, die bij het begin van de proef tussen 120
5 en 170 g wogen.

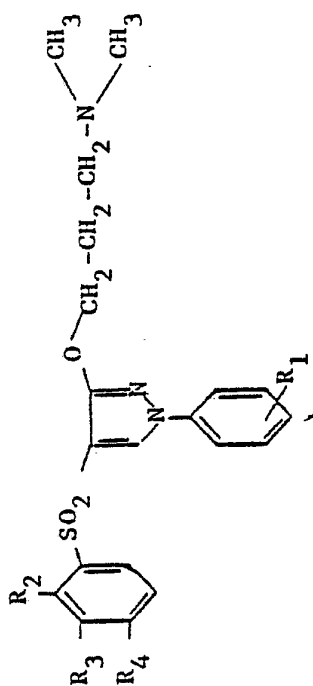
Geen enkel toxisch effect werd waargenomen in de loop van de behandeling, de gewichtstoename was normaal met uitzondering van de dosis 90 mg/kg waar zij lichtelijk werd vertraagd bij de mannelijke dieren.

10 Het hematologisch en biochemisch onderzoek uitgevoerd aan het eind van de proeven, gaven resultaten vergelijkbaar met die waargenomen bij identieke groepen niet behandelde dieren. Alleen werden het bloedcholesterol en de triglyceriden verlaagd vanaf 10 mg/kg bij de mannelijke ratten.

15 Bij de hond toonde de dagelijkse orale toediening van de verbinding van voorbeeld I in doses van 2,5 tot 10 mg/kg gedurende 6 weken een goede verdraagzaamheid van deze hondensoort (beagle) voor de verbinding.

20 Geen enkele wijziging in het gedrag werd waargenomen; de hematologische en biochemische constanten ondergingen geen significante wijzigingen. Een hypocholesterolemische werking werd gevonden bij de dosis van 10 mg/kg.

Tabel A



Vb. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Formules (MG) Smpt. °C (rendement %)	Base Analyse	Methaansulfonaten smpt. °C (herkris- tallisatie-oplosmiddel)
II	H	H	Cl	H	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ S (419,92) 112° C (80) (a)	C Ber. % 57,20 ; 5,28 ; 10,01 ; 7,64 Gev. % 56,91 ; 5,40 ; 10,06 ; 8,00	164° C (isopropanol)
III	H	Cl	H	H	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ S (419,92) 134° C (80) (b)	C Ber. % 57,20 ; 5,28 ; 10,01 ; 7,64 Gev. % 56,90 ; 5,32 ; 10,10 ; 7,76	165° C acetron (1 v.) ethylacetaat : (2 v.)
IV	H	H	H	F	C ₂₀ H ₂₂ FN ₃ O ₃ S (403,27) 75° C (72) (c)	C Ber. % 59,53 ; 5,50 ; 10,42 ; 4,71 Gev. % 59,75 ; 5,67 ; 10,52 ; 4,79	144° C (ethanol)
V	H	H	H	Br	C ₂₀ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ S (464,38) 114° C (77) (d)	C Ber. % 51,72 ; 4,77 ; 9,05 ; 6,90 Gev. % 52,12 ; 4,64 ; 9,25 ; 6,70	166° C (ethanol)

Tabel A, le vervolg

N° Vb.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Formules (M.G.) Smp ^o C (rendement%)	Base			Analyse	Methaansulfonaten Smp ^o . (herkristal- lisatie-oplosmiddelen)
						C	H	N		
VI	H	H	H	-OCH ₃	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S (415,50) 100°C (68) (c)	Ber. .% 60,70 ; 6,06 ; 10,11 ; 7,72 Gev. .% 60,95 ; 6,26 ; 10,17 ; 7,40				163°C (ethanol)
VII	H	H	H	-CH ₃	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S (399,50) 111°C (74) (c)	Ber. .% 63,13 ; 6,31 ; 10,52 ; 8,03 Gev. .% 63,20 ; 6,46 ; 10,59 ; 7,96				166°C (ethanol)
VIII	H	H	CF ₃	H	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ S (453,28) 96°C (76) (c)	Ber. .% 55,62 ; 4,89 ; 9,27 ; 7,07 gev. .% 55,63 ; 5,03 ; 9,23 ; 7,26				140°C (ethylacetaat)
IX	H	H	H	H	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S (385,47) 97°C (82) (e)	Ber. .% 62,31 ; 6,01 ; 10,90 ; 8,32 gev. .% 61,91 ; 5,93 ; 11,15 ; 8,31				165°C (ethanol)
X	H	H	Cl	Cl	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ S (454,37) 121°C (69) (c)	Ber. .% 52,86 ; 4,66 ; 9,25 ; 7,06 Gev. .% 52,96 ; 4,73 ; 9,39 ; 7,36				170°C (ethanol)

8003888

Tabel A, 2e vervolg

Vb. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Formules (M.G.) Smp.°C (rendement %)	Bases			Analyses	Methaansulfonaten Smp. °C (herkristallisatie- oplosmiddel)	
						C	H	N			
XI	H	Cl	H	Cl	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₃ S (454,37) 130°C (70) (c)	Ber. % 52,86 ; 4,66 ; 9,25 ; 15,61 Gev. % 53,04 ; 4,70 ; 9,46 ; 15,33	C	H	N	Cl	152°C (isopropanol)
XII	H	H	Cl	-OCH ₃	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ S (449,95) 96°C (80) (c)	Ber. % 56,05 ; 5,38 ; 9,34 ; 7,13 Gev. % 56,21 ; 5,45 ; 9,39 ; 6,99	C	H	N	S	163°C (ethanol)
XIII	(4')Cl	H	H	Cl	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₃ S (454,37) 138°C (77) (d)	Ber. % 52,86 ; 4,66 ; 9,25 ; 7,06 Gev. % 52,96 ; 4,70 ; 9,28 ; 7,17	C	H	N	S	126°C (3 vol.) ethylacetaat (7 vol.)
XIV	(4')F	H	H	Cl	C ₂₀ H ₂₁ ClFN ₂ O ₃ S (437,91) 136°C (85) (e)	Ber. % 54,85 ; 4,83 ; 9,60 ; 4,34 Gev. % 54,73 ; 4,87 ; 9,62 ; 4,80	C	H	N	S	134°C (acetone)
XV	(4')H ₃ CO	H	H	Cl	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ S (449,95) 103°C (74) (c)	Ber. % 56,05 ; 5,38 ; 9,34 ; 7,13 Gev. % 56,21 ; 5,51 ; 9,40 ; 7,26	C	H	N	S	117°C acetone (1 vol.) ethylacetaat (2 vol.)

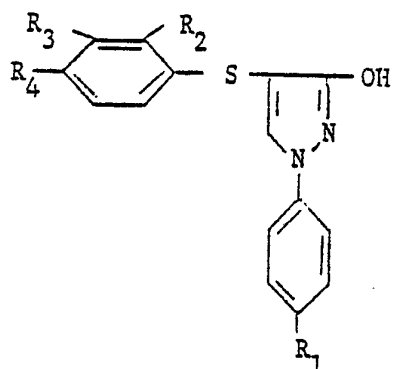
8003888

Tabel A, 3e vervolg

Vb., N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Formules (M.G.) Smpt°C (rendem.%)	Bases				Methaansulfonaten Smpt. °C herkristallisatie-oplosmiddelen
						Analyses				
						<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>	
XVI	(4')H ₃ C	H	H	Cl	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₃ S (433,95) 95°C (55) (f)	Ber. .% 58,12 ; Gev. .% 58,06 ;	5,57 ; 5,60 ;	9,68 ; 9,53 ;	7,39 7,44	172°C acetone (1 vol.) ethylacetaat (3 vol.)
XVII	(3')F ₃ C	H	H	Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ NO ₃ S (487,92) 138°C (70) (c)	Ber. .% 51,69 ; Gev. .% 51,71 ;	4,34 ; 4,37 ;	8,61 8,65		139°C (ethylacetaat)

Herkristallisatie-oplosmiddelen: a) ethanol (1 vol.) - isopropylloxyde (1 vol.);
b) ethanol (1 vol.) - isopropylloxyde (2 vol.);
c) isopropylloxyde;
d) ethanol;
e) propanol-2;
f) heptaan.

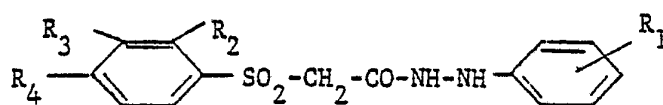
Tabel B



R_1	R_2	R_3	R_4	Smpt. °C	rende- ment	Herkristallisatie-oplosmiddel
H	Cl	H	H	197	31	ethanol
H	H	H	F	174	44	ethanol
H	H	H	H_3C	179	54	acéton
H	H	H	H	198	56	ethanol
H	H	Cl	Cl	220	66	méthoxy-2 ethanol
Cl	H	H	Cl	212	48	butanon -2
F	H	H	Cl	196	49	ethanol
H_3CO-	H	H	Cl	234	74	butanon -2
H_3C-	H	H	Cl	250	49	butanon -2

8003888

Tabel C

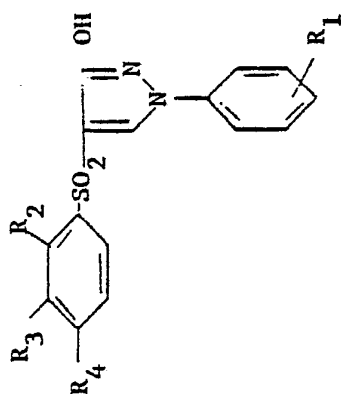


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	'C. Smpt.	% rendement	Herkristallisatieopl.
(3) F ₃ C-	H	H	Cl	168	41	méthanol
H	H	Cl	H	169	36	ethanol
H	H	H	Br	175	52	aceton.
H	H	H	CH ₃ O-	168	40	methanol
H	H	F ₃ C-	H	183	54	ethanol
H	H	H	H	180	45	méthoxy-2 ethanol
H	Cl	H	Cl	162	20	ethanol
H	H	Cl	H ₃ CO-	190	44	ethanol

8003888

8003888

Tabel D



R_1	R_2	R_3	R_4	Methode (rendement %)	Smpt. °C	Analyses		
						Brutoformule	(P.M.)	Berekend. %
(3) CF_3	H	H	Cl	B (77)	251	$C_{16}H_{10}ClFN_2O_3S$ 402,78	C 47,71 H 2,50 N 6,96	C 47,84 H 2,63 N 7,08
H	H	Cl-	H	B (81)	224	$C_{15}H_{11}ClN_2O_3S$ 334,78	C 53,81 H 3,31 N 8,37	C 54,04 H 3,34 N 8,47
H	Cl	H	H	A (88)	215	$C_{15}H_{11}ClN_2O_3S$ 334,78	C 53,81 H 3,31 N 8,37	C 54,10 H 3,47 N 8,47

Tabel D vervolg 1

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode Rend. (%)	°C Smpt.	Analyses		
						brutoformule (M.G.)	Ber. %	Gev. %
H	H	H	F	A (92)	213	C ₁₅ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S 318,32	C 56,59 H 3,48 N 8,80	C 56,65 H 3,64 N 8,91
H	H	H	Br	B (84)	230	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S 379,24	C 47,50 H 2,92 N 7,39	C 47,56 H 3,10 N 7,44
H	H	H	OCH ₃	B (70)	228	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S 330,35	C 58,17 H 4,27 N 8,48	C 57,92 H 4,27 N 8,49
H	H	H	CH ₃	A (92)	229	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S 314,35	C 61,13 H 4,49 N 8,91	C 60,95 H 4,45 N 8,98
H	H	CF ₃	H	B (78)	212	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ S 368,33	C 52,17 H 3,01 N 7,61	C 52,50 H 3,17 N 7,72
H	H	H	H	A (93) B (83)	248	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ S 300,33	C 59,98 H 4,03 N 9,33	C 60,21 H 4,07 N 9,25

Tabel D, 2e vervolg

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode (rend. %)	T _{mp} , °C	Analyses		
						brutoformule (M.G.)	Ber. %	Gev. %
H	H	Cl	Cl	A (92)	240	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ 369,23	C 48,79 H 2,73 N 7,59	C 48,67 H 2,71 N 7,82
H	Cl	H	Cl	B (57)	211	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ 369,23	C 48,79 H 2,73 N 7,59	C 48,98 H 2,86 N 7,57
H	H	Cl	OCH ₃	B (91)	243	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ 364,80	C 52,67 H 3,59 N 7,68	C 52,30 H 3,60 N 7,77
(4)Cl-	H	H	Cl	A (87)	260	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ 369,23	C 48,79 H 2,73 N 7,59	C 48,84 H 2,76 N 7,70
(4)F-	H	H	Cl	A (86)	261	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₂ O ₃ 352,77	C 51,07 H 2,86 N 7,94	C 51,10 H 2,90 N 8,02
(4)OCH ₃	H	H	Cl	A (89)	224	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ 364,80	C 52,67 H 3,59 N 7,68	C 52,99 H 3,68 N 7,60
(4)CH ₃ -	H	H	Cl	A (86)	232	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ 348,80	C 55,09 H 3,76 N 8,03	C 55,09 H 3,79 N 8,02

8003888

Tabel E

Vb. ..N°	DL ₅₀ muis (PO)mg/kg	% variaties betrokken op blanco's.			
		dosis mg/kg x 4	Cholesterol	Triglyceriden	gew.v.d. lever
I	670	10	-27	-22	+ 25
II	300 < DL ₅₀ < 1000	10	-23	-43	+ 20
III	300 < DL ₅₀ < 1000	10	-23	-16	+ 9
IV	300 < DL ₅₀ < 1000	10	-28	-17	+ 27
V	DL ₅₀ > 1000	10	-20	-18	+ 26
VI	300 < DL ₅₀ < 1000	10	-10	0	+ 7
VII	300 < DL ₅₀ < 1000	50	0	-14	-
VIII	300 < DL ₅₀ < 1000	10	-23	-31	+ 20
IX	700	10	-18	-12	+ 20
X	DL ₀ ≥ 1000	10	-25	-13	+ 24
XI	DL ₅₀ = 1000	10	-27	0	+ 39
XII	DL ₀ ≥ 1000	10	-16	-13	+ 7
XIII	DL ₅₀ > 1000	10	-19	-10	+ 21
XIV	300 < DL ₅₀ < 1000	10	-23	-39	+ 26
XV	DL ₅₀ > 1000	10	- 5	-16	+ 5
		50	-26	-17	+ 37
XVI	300 < DL ₅₀ < 1000	50	-11	- 7	-
XIX	DL ₀ ≥ 1000	10	-33	-11	+ 24
XX	DL ₅₀ > 1000	10	-34	-18	+ 24
XXI	300 < DL ₅₀ < 1000	10	-20	-16	+ 19
XXII	300 < DL ₅₀ < 1000	10	-20	-24	+ 21
XXIII	DL ₅₀ > 1000	10	-29	-11	+ 30

8003888

Tabel F

Verbinding	dosis P.O. (mg/kg/j)	Variatie betr. op blanco's %	
		Cholesterol in serum	triglyceriden in serum
Vb.- I.	2	-15	0
	6	-30	-32
	12	-34	-33
	25	-33	-33
	50	-30	-40
Clofibraat	12	0	-13
	25	-16	-30
	50	-23	-27
	100	-37	-34

8003888

8003888

Tabel G

Verbinding	Dosis mg/kg	% variatie betrokken op blanco's			
		Cholesterol	triglycériden	totaal lipiden	hepatomegalie
Vb. I	0,625	-23 ^x	-24 (NS)	-25 ^x	0
	1,25	-33 ^{xx}	-39 ^{xx}	-37 ^{xxx}	0
	2,5	-48 ^{xxx}	-46 ^{xxx}	-54 ^{xxx}	+9 ^{xx}
	5	-57 ^{xxx}	-48 ^{xxx}	-61 ^{xxx}	+25 ^{xxx}
	10	-52 ^{xxx}	-51 ^{xxx}	-55 ^{xxx}	+50 ^{xxx}
	25	-48 ^{xxx}	-44 ^{xxx}	-49 ^{xxx}	+64 ^{xxx}
Clofibrat	60	-20 (NS)	-22 (NS)	-25 (NS)	+18 ^{xx}
	300	-36 ^{xxx}	-59 ^{xxx}	-41 ^{xxx}	+49 ^{xxx}
^x 0,01 < p < 0,05,		^{xx} 0,001 < p' < 0,01	^{xxx}	p. ≤ 0,001	
N.S. =niet significant					

CONCLUSIES:

1. Werkwijze voor het bereiden van aryl-1-arylsulfonyl-4- δ -amino-propoxy-3 1H-pyrazolen met de formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 voorstelt een waterstof- of halogeenatoom, of een lagere alkylrest, lagere alkoxyrest of ook een trifluoromethylrest op de meta- of para-plaats van de fenylkern;
5 R_2 , R_3 en R_4 elk voorstellen een waterstofatoom of een halogeenatoom of een lager alkyl- of alkoxyradicaal of een trifluoromethylradicaal; R_5 en R_6 afzonderlijk genomen elk een waterstofatoom of een lager alkylradicaal kunnen voorstellen ofwel tezamen genomen met het stikstof-
10 atoom, waaraan zij zijn verbonden een heterocyclische kern met 5 of 6 leden kunnen vormen, zoals pyrrolidino of piperidino, welke heterocyclische kern eventueel een ander heteroatoom, zoals zuurstof, kan bevatten, zoals morfolino;
met dien verstande, dat de term "lager alkyl" of "lager alkoxy" een
15 radicaal met 1-3 koolstofatomen voorstelt, alsmede de farmaceutisch aanvaardbare niet-toxische zuuradditiezuuren van genoemde verbindingen, met het kenmerk, dat een halogeno-1-diallylamino-3-propaan $X-(CH_2)_3-NR_5R_6$ waarin X een halogeenatoom voorstelt, wordt gecondenseerd met een alkalizout van een aryl-1-arylsulfonyl-4 1H-pyrazolol-3
20 van de formule 2 van het formuleblad, (M= alkalimetaal) bij een temperatuur van 60-120°C in het milieu van een organisch oplosmiddel.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een primair of secundair amine HNR_5R_6 laat reageren met een aryl-1-arylsulfonyl-4-pyrazol van de formule 4 van het formuleblad, waarin
25 X' een halogeenatoom voorstelt of een arylsulfonyloxy- of een alkylsulfonyloxyrest, bij een temperatuur van 50 tot 150°C.
3. Werkwijze volgens conclusies 1-2, met het kenmerk, dat in de formule 1 de symbolen R_1 , R_2 , R_3 en R_4 elk waterstof, fluor, chloor of broom of een methyl-, methoxy- of trifluoromethylradicaal voorstellen;
30 R_5 en R_6 afzonderlijk genomen elk waterstof of een methyl- of ethylradicaal kunnen voorstellen of wel tezamen genomen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een heterocyclische morfolino-, piperidino- of pyrrolidinoring kunnen vormen.
4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men het
35 N-(chloro-3-propyl)dimethylamine condenseert met een alkalizout van

8003888

p-chlorofenylsulfonyl-4-fenyl-1 1H-pyrazolol-3.

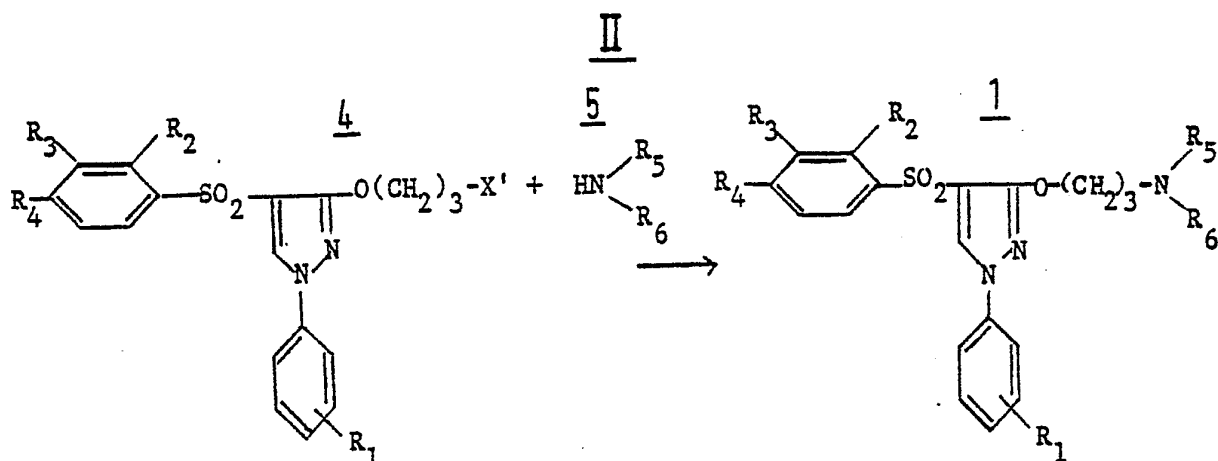
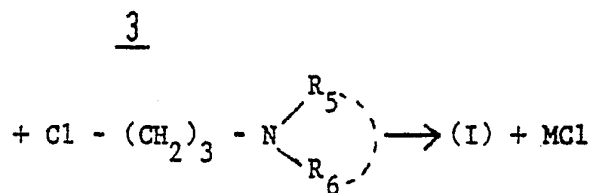
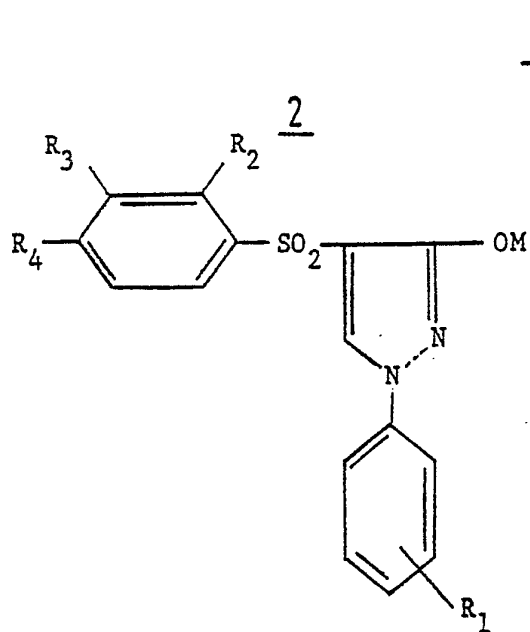
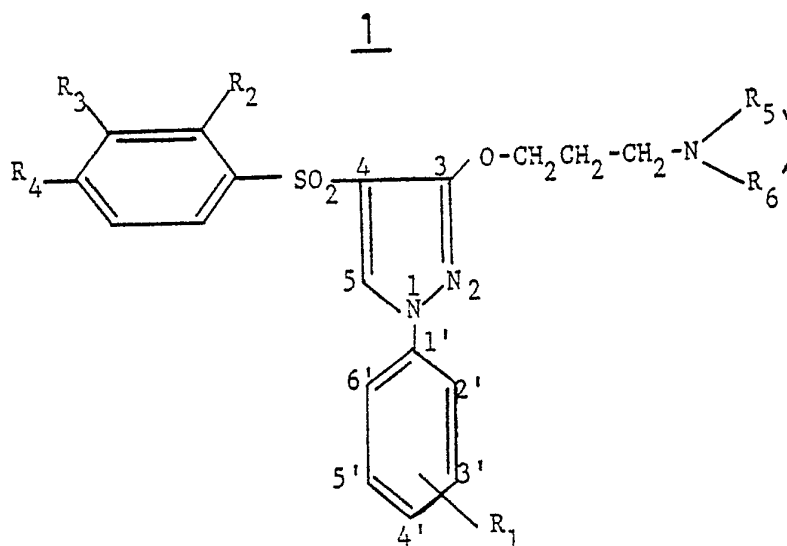
5. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men het dimethylamine condenseert met het p-chlorofenylsulfonyl-4- δ -methaan-sulfonyloxypropoxy-3-fenyl-1 1H-pyrazol.

5 6. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de ver-
binding aryl-1-arylsulfonyl-4 1H-pyrazolol-3 van de formule 12
van het formuleblad, waarin R_1 , R_2 , R_3 en R_4 de in conclusie 1 om-
schreven betekenis hebben in twee trappen wordt bereid, waarbij men
bij een eerste trap een arylsulfonyl-lager alkylacetaat van de formule
10 13 van het formuleblad, waarin R een lagere alkylgroep met 1-3 kool-
stofatomen is, condenseert met een arylhydrazine van de formule 14
ter verkrijging van een β -arylsulfonylacetylhydrazine van de formule 15
en waarbij men in een tweede trap het arylsulfonylhydrazine tot het
overeenkomstige pyrazolol-3 van de formule 12 cycliseert door inwerking
15 van dimethylformamidediacetaal of een bisdimethylaminoalkoxymethaan.

7. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de ver-
binding aryl-1-arylsulfonyl-4-1H-pyrazolol-3 van de formule 12 wordt
bereid door oxydatie van een aryl-1-arylmercapto-4 1H-pyrazolol van
de formule 11 van het formuleblad, bij voorkeur met waterstofperoxyde
20 in azijnzuur milieu.

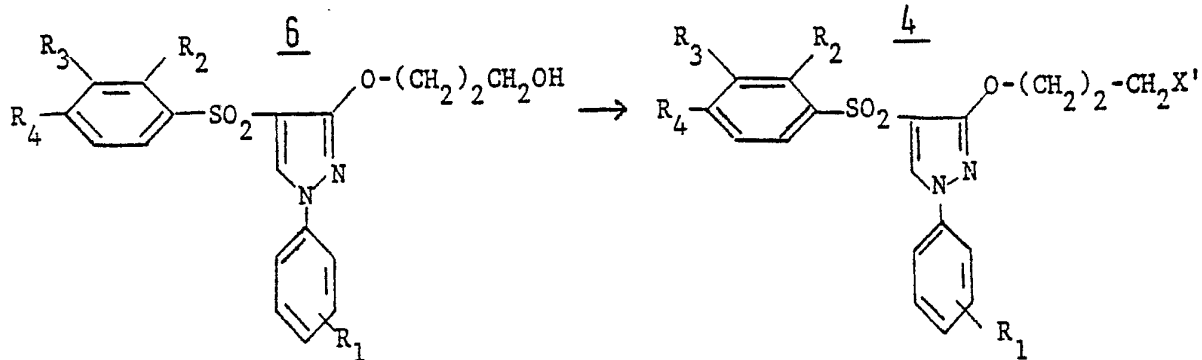
8. Aryl-1-arylsulfonyl-4- δ -aminopropoxy-3 1H-pyrazolen met de
formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 voorstelt een waterstof- of
een halogeenatoom, een lagere alkylrest, een lagere alkoxyrest of een
trifluoromethylrest op de meta- of para-plaat van de fenylkern;
25 R_2 , R_3 en R_4 elk voorstellen een waterstofatoom of een halogeenatoom,
of een lager alkyl- of alkoxyradicaal of een trifluoromethylradicaal;
 R_5 en R_6 afzonderlijk genomen elk een waterstofatoom of een lager
alkylradicaal kunnen voorstellen ofwel tezamen genomen met het stik-
stofatoom, waaraan zij zijn gebonden een heterocyclische kern met 5 of
30 6 leden kunnen vormen, zoals pyrrolidino of piperidino, welke hetero-
cyclische kern eventueel een ander heteroatoom, zoals zuurstof kan
bevatten, zoals morfolino, met dien verstande, dat de term "lager alkyl"
of "lager alkoxy" een radicaal met 1-3 C-atomen voorstelt, alsmede hun
farmaceutisch aanvaardbare niet-toxische zuuradditieozouten.

35 9. Geneesmiddel met hypocholesterolemische en hypolipemische wer-
king, met het kenmerk, dat het als actief bestanddeel een pyrazol
volgens conclusie 8 bevat.

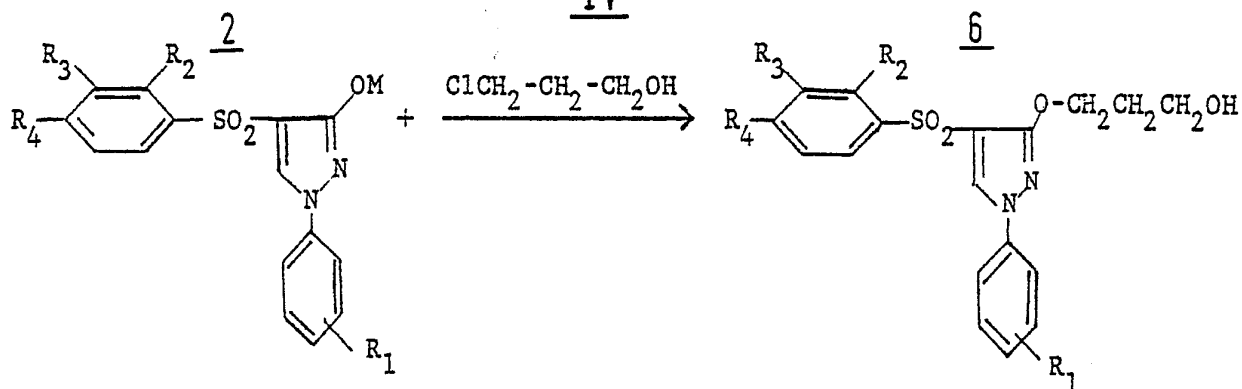


8003888

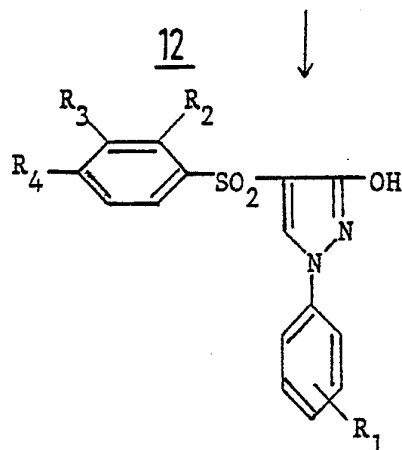
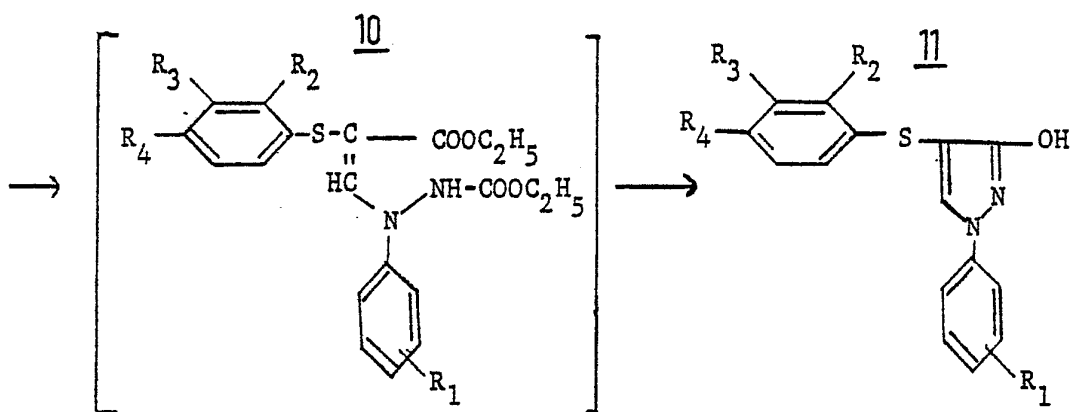
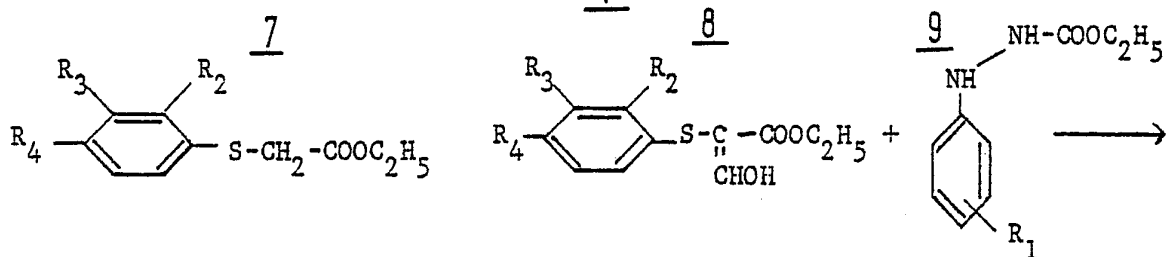
III



IV

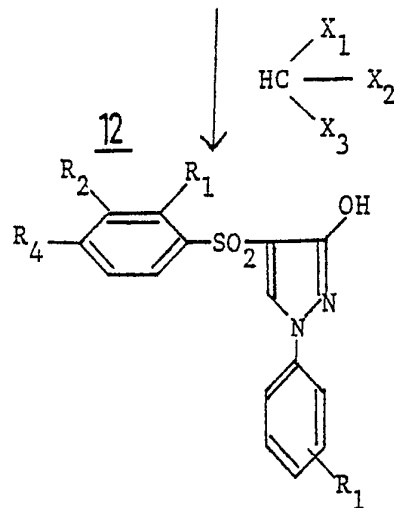
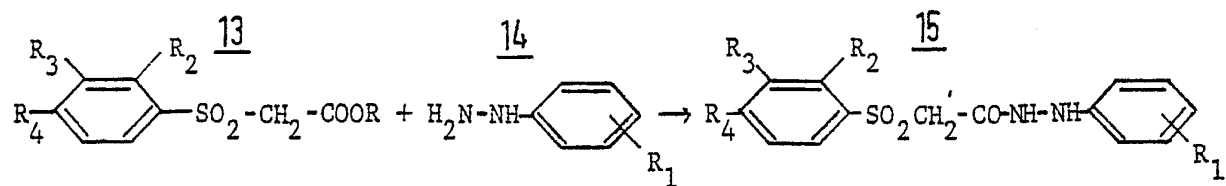


V

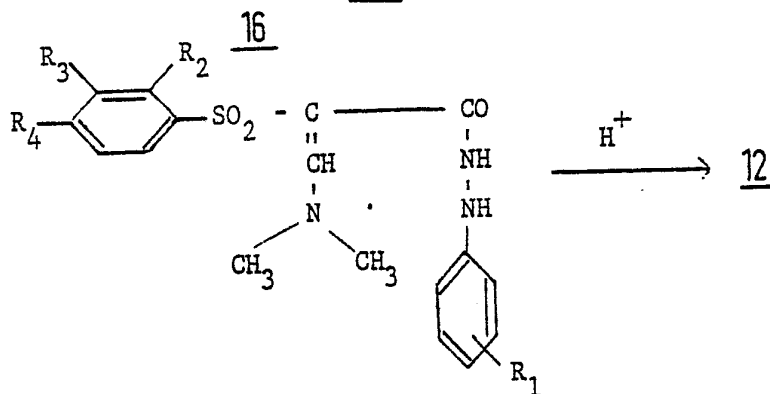


8003888

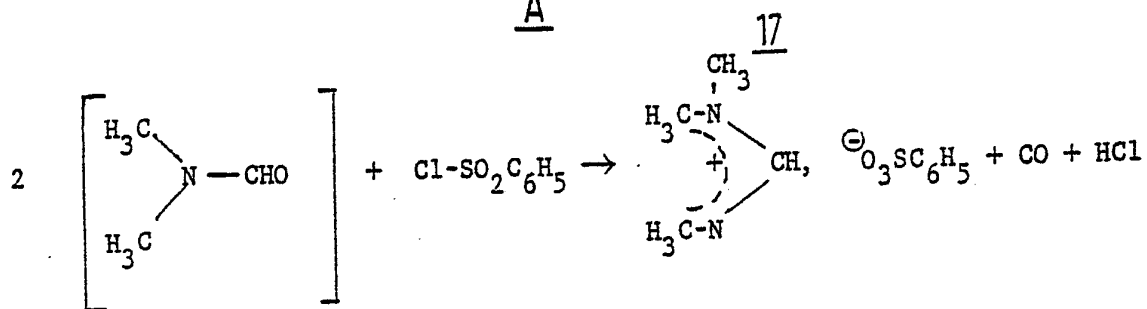
VI



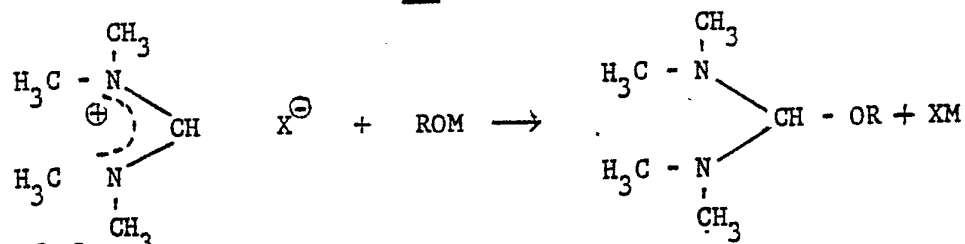
VII



A



B



8003888