



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8105652**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Heterocyclische verbindingen.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D 231/06, A61K 31/415.
- ⑦1 Aanvrager: The Wellcome Foundation Limited te Londen.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8105652.
- ②2 Ingediend 15 december 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 16 december 1980 en 21 april 1981.
- ③3 Landen van voorrang: Groot-Brittannië (GB) en Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8040172 en 256072 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 juli 1982.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Heterocyclische verbindingen

De uitvinding heeft betrekking op preparaten, die heterocyclische verbindingen omvatten en de bereiding daarvan, de toepassing daarvan in medicijnen voor warmbloedigen, met inbegrip van de mens, bij voorbeeld als anti-ontstekingsmiddel of anti-allergicum of als middel voor het ver-
5 hinderen van weefselafstoting, en op bepaalde nieuwe heterocyclische verbindingen en de bereiding daarvan.

Bij een onderzoek naar de reactie van diazoniumzouten met 1-aryl-2-pyrazolinen hebben Duffin en Kendall (J. Chem. Soc; (1954), 408-415) 3-ethylamino-1-fenyl-2-pyrazoline bereid (blz. 409 en 413) bij proeven
10 voor het identificeren van het produkt van een eerdere reactie. Er is nu gevonden dat verwante verbindingen met formule 1 zowel de lipoxxygenase als cyclo-oxygenase reactieketens van het arachidonzuur metabolisme in vitro remmen en geschikt zijn als anti-ontstekingsmiddelen of anti-allergica of als middelen ter voorkoming van weefselafstoting en andere patho-
15 logische ziektebeelden, die door de remming van de arachidonzuuroxygenering worden verbeterd. Aldus voorziet de uitvinding in heterocyclische verbindingen volgens formule 1, alsmede zuuradditieozouten daarvan, waarin A een monocyclische of bicyclische aromatische groep met 5-10 ringatomen, gekozen uit koolstof en stikstof is, welke aromatische groep naar keuze op
20 elke plaats van de ring gesubstitueerd kan zijn met een of meer substituenten; R wordt gekozen uit waterstof, alkyl (naar keuze gesubstitueerd met fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring gesubstitueerd kan zijn met een geschikte substituent of cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl; R¹ wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd met
25 fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring gesubstitueerd kan zijn met een geschikte substituent of cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alenyl en alkynyl; en R⁴ en R⁵, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl.

De verbindingen volgens formule 1 vertonen vele voordelen wat betreft hun anti-ontstekings- (en verwante) activiteit ten opzichte van tot nu toe bekende anti-ontstekingsmiddelen. Aangezien zij de cyclo-oxygenase-reactieketen van het arachidonzuurmetabolisme remmen vertonen de verbindingen volgens formule 1 enige van de eigenschappen van de niet-steroidale

anti-ontstekings- (of aspirineachtige) geneesmiddelen, zoals vermindering van erytheem, oedeem en pijn, die verbonden is met prostaglandinen, die leiden tot een duidelijke verbetering van de symptomen. Asperigineachtige geneesmiddelen zijn echter niet effectief tegen door leukocyten beïnvloede aspecten van chronische ontstekingsziekten.

Anti-ontstekings-corticosteroiden remmen indirect de vorming van zowel prostaglandinen als leukotrienen, hetgeen ten dele verantwoordelijk kan zijn voor hun superieure therapeutische effect. De steroïdebehandeling is echter verbonden met ernstige locale of systemische neveneffecten en een langdurige toediening daarvan is contra-geïndiceerd door vele ontstekingsstoestanden.

De uitvinding voldoet derhalve aan de behoefte aan een niet-steroïde verbinding, die de synthese van leukotriënen en prostaglandinen remt en die vrij is van de met steroïde-verbonden giftigheid. Tevens voorziet de uitvinding in verbindingen die doordat zij beide reactieketens van het arachidonzuurmetabolisme remmen, selectief zijn doordat zij de lipoxygenasereactieketen meer remmen dan de cyclo-oxygenasereactieketen (zie tabel A). De uitvinding voorziet verder in verbindingen, die chemisch meer stabiel zijn en verbindingen die een breder therapeutisch gebied bestrijken dan verwante anti-ontstekingsmiddelen.

De uitvinding zal in meer bijzonderheden worden toegelicht aan de hand van formule 1.

De in de beschrijving genoemde "alkyl-", "alkenyl-" en "alkynyl"-groepen hebben elk 1-6 koolstofatomen.

Voorbeelden van aromatische groepen omvatten fenyl, naftyl, chinolyl en pyridyl. Bijzondere voorkeurs-aromatische groepen zijn fenyl en pyridyl, in het bijzonder waarbij pyridyl wordt gekozen uit 2-pyridyl en 4-pyridyl. De aromatische ring is bij voorkeur gesubstitueerd en voorbeelden van dergelijke substituenten zijn halogeen, alkyl (dat zelf naar keuze gesubstitueerd kan zijn met halogeen), carboxy, alkoxy, amino (dat zelf naar keuze gesubstitueerd kan zijn met 1 of 2 alkylgroepen), hydroxy en alkylsulfonyl, waarvan de alkyleenheid zelf naar keuze gesubstitueerd kan zijn met een halogeen. Voorbeelden van bijzonder geschikte Ar-substituenten zijn halogeen (d.w.z. fluor, chloor, broom en jodium), tert-butyl en trifluormethyl. Wanneer Ar fenyl is, zijn de voorkeursplaatsen voor elke substituent aan de ring de 2-, 3-, 4-, 3,4- en 2,6-plaatsen. Bij voorbeeld kan Ar worden gekozen uit 3-trifluormethylfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 4-fluor-

fenyl, 4-chloorfenyl, 4-broomfenyl, 3-trifluormethyl-4-fluorfenyl, 3-trifluormethyl-4-chloorfenyl en 3-trifluormethyl-4-broomfenyl. Wanneer A pyridyl is zijn de voorkeursplaatsen van elke substituent aan de ring de 5- en 6-plaatsen. Bij voorbeeld kan Ar worden gekozen uit 5-chloor-2-pyridyl, 5-broom-2-pyridyl en 5-jood-2-pyridyl.

R^4 en R^5 worden bij voorkeur gekozen uit waterstof en methyl.

R^1 wordt bij voorkeur gekozen uit alkyl en benzyl. R wordt bij voorkeur gekozen uit waterstof, alkyl en benzyl en met de meeste voorkeur uit waterstof en alkyl. Bij voorbeeld hebben verbindingen met formule 1, waarin R waterstof en R^1 alkyl is, zoals methyl, bijzondere voorkeur. R of R^1 kunnen eveneens 1-fenylethyl of benzyl gesubstitueerd met een substituent als eerder genoemd voor de voorbeelden van aromatische groepen zijn, bij voorbeeld chloor of methoxy.

Voorbeelden van verbindingen volgens formule 1 zijn:

- 15 3-(methylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(ethylamino)-2-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(n-propylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(iso-propylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(n-butylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 20 3-(sec-butylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(tert-butylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(benzylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(N,N-dimethylamino)-1-(4-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(N-methyl-N-ethylamino)-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline;
- 25 3-(methylamino)-1-(4-fluorfenyl)-5-methyl-2-pyrazoline;
- 3-(benzylamino)-1-(4-broomfenyl)-4-methyl-2-pyrazoline;
- 3-(ethylamino)-1-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(iso-propylamino)-1-(5-chloor-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-(methylamino)-1-(5-broom-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 30 3-(benzylamino)-1-(5-jood-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-(allylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(cyclohexylmethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-methylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-methylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 35 3-ethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-methylamino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline;
- 3-methylamino-1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;

- 3-methylamino-1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-(N,N-dimethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
3-ethylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline;
3-butylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline;
5 3-(1-fenylethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
3-(2-butylamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazoline;
3-ethylamino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
3-benzylamino-1-(3-t-butylfenyl)-2-pyrazoline;
3-benzylamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline;
10 3-methylamino-1-(2-chloorfenyl)-2-pyrazoline;
3-benzylamino-1-(4-methoxyfenyl)-2-pyrazoline;
3-(4-chloorbenzylamino)-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline; en
3-(4-methoxybenzylamino)-1-(4-broom-3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

- Een nieuwe onderklasse van de verbindingen volgens formule I
15 wordt gevormd door de verbindingen volgens formule IA, waarin Ar^1 wordt
gekozen uit monocyclische, aromatische groepen (anders dan fenyl) en bi-
cyclische aromatische groepen met 5-10 ringatomen, gekozen uit koolstof
en stikstof, welke aromatische groep naar keuze op elke plaats van de ring
is gesubstitueerd met een of meer substituenten;
20 R wordt gekozen uit waterstof, alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een
substituent, gekozen uit fenyl, dat zelf gesubstitueerd kan zijn als ge-
definieerd in formule I en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en
alkynyl;
 R^1 wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd met een substituent
25 gekozen uit fenyl, dat zelf gesubstitueerd kan zijn als gedefinieerd in
formule I en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl; waar-
bij
 R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit
waterstof en alkyl; alsmede de zuuradditiezuuren daarvan.
30 Een verdere nieuwe onderklasse van de verbindingen volgens for-
mule 1 wordt gevormd door de verbindingen volgens formule 1B, waarin Ar^2
een monocyclische, aromatische groep is, gekozen uit fenyl, die op elke
plaats van de ring door een of meer substituenten gesubstitueerd kan zijn;
R wordt gekozen uit waterstof, alkyl (naar keuze gesubstitueerd met een
35 substituent gekozen uit fenyl, dat zelf gesubstitueerd kan zijn als gede-
finieerd in formule 1 en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en
alkynyl;

R^1 wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd met een substituent gekozen uit fenyl, dat zelf gesubstitueerd kan zijn als gedefinieerd in formule 1 en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl;

waarbij

- 5 R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl; alsmede zuuradditiezouten daarvan.

Een nog verdere nieuwe onderklasse van de verbindingen volgens formule 1 zijn de verbindingen volgens formule 1C, waarin Ar^3 een niet-gesubstitueerde fenylgroep is;

- 10 R wordt gekozen uit alkyl (gesubstitueerd met een substituent, gekozen uit fenyl, dat zelf gesubstitueerd kan zijn als gedefinieerd in formule 1 en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl;

R^1 wordt gekozen uit alkyl (gesubstitueerd met een substituent gekozen uit fenyl, dat zelf gesubstitueerd kan zijn als gedefinieerd in formule 1 en

- 15 cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl; waarbij

R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl; alsmede de zuuradditiezouten daarvan.

Voorkeursverbindingen volgens formule 1A, 1B of 1C zijn diegene, waarin R en R^1 anders zijn dan alkyl (gesubstitueerd met gesubstitueerd

- 20 fenyl);

dergelijke verbindingen worden hier gedefinieerd als te vallen binnen de formules 1E, 1F of 1G.

Een voorkeursoronderklasse van de verbindingen volgens formule 1 binnen de onderklassen volgens formules 1A, 1E en 1B of 1F als boven be-

- 25 schreven zijn echter de verbindingen volgens formule 1D, waarin Ar^4 een monocyclische, aromatische groep is, gekozen uit pyridyl, dat naar keuze op elke plaats van de ring met een of meer substituenten kan zijn gesubstitueerd; en fenyl, dat op elke plaats van de ring met één of meer substituenten kan zijn gesubstitueerd;

- 30 R wordt gekozen uit waterstof en alkyl (naar keuze gesubstitueerd met fenyl);

R^1 alkyl (naar keuze gesubstitueerd met fenyl) is; waarbij

R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl; alsmede de zuuradditiezouten daarvan.

- 35 Bij toepassing in geneesmiddelen dienen de zuuradditiezouten van een verbinding volgens formule 1 zowel farmaceutisch als farmacologisch aanvaardbare zuuradditiezouten te zijn, maar niet-aanvaardbare zouten kun-

nen geschikt worden toegepast ter bereiding van de basen van dergelijke aanvaardbare zouten en vallen niet buiten het kader van de uitvinding. Aanvaardbare zouten kunnen zijn afgeleid van organische zuren, in het bijzonder dicarbonzuren. Dergelijke farmacologisch en farmaceutisch aanvaardbare zouten omvatten die, bereid uit de volgende zuren: chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur, salpeterzuur, fosforzuur, oxaalzuur, fumaarzuur, maleïnezuur, glycolzuur, salicylzuur, barnsteenzuur, toluen-p-sulfonzuur, wijnsteenzuur, azijnzuur, citroenzuur, methaansulfonzuur, mierzuur, benzoëzuur, malonzuur, naftaleen-2-sulfonzuur en benzeensulfon-
10 zuur.

De verbindingen volgens formule 1 kunnen worden bereid volgens elke werkwijze die analoog verloopt aan de bekende werkwijzen; bij voorbeeld volgens de methode van G.F. Duffin en J.B. Kendall in J. Chem. Soc. (1954), 408-415). Andere methoden omvatten:

15 (1) een werkwijze ter bereiding van een verbinding volgens formule 1, omvat het cycliseren en elimineren van water uit een verbinding volgens formule 2, die naar keuze wordt omgezet in elke andere gewenste verbinding volgens formule 1; in de verbinding volgens formule 2 hebben R, R¹, R⁴, R⁵ en Ar de betekenissen volgens formule 1. Geschikte middelen omvatten fosforoxychloride (POCl₃).

20 De verbinding volgens formule 2 kan zelf worden bereid door reactie van de overeenkomstige verbinding volgens formule 3 met de overeenkomstige verbinding volgens formule 4; in de verbinding volgens formule 3 hebben Ar, R, R¹, R⁴ en R⁵ de betekenissen van formule 2. De voorkeursreactie is die, waarin beide R-symbolen anders zijn dan waterstof of wanneer R
25 waterstof is, R sterisch wordt gehinderd door R¹, dat derhalve een groep, zoals tert-butyl, is.

(3) Een andere methode, waarbij in formule 1 RH is en R¹ anders is dan een groep met een eindstandig acetylenisch waterstofatoom, omvat de reactie van een verbinding volgens formule 5, waarin Ar, R⁴ en R⁵ de betekenissen van formule 1 hebben met R⁸Y; Y een alkalimetaal of aardalkalimetaalhalogenide; en -CR⁶R⁷R⁸R¹ is als gedefinieerd in formule 1. Bij voorbeeld is R⁸Y een alkylaardalkalimetaalhalogenide, zoals een Grignard-reagens, bij voorbeeld methylmagnesiumjodide; of een alkylalkalimetaal, zoals butyllithium. Bij voorbeeld omvat een werkwijze ter bereiding van een ver-
30 binding volgens formule 1, waarin R¹ isopropyl is, de reactie van de verbinding volgens formule 5, waarin R⁶H is en R⁷ methyl is, met methyl-

magnesiumjodide. Bij voorkeur omvat Ar geen carboxygroep.

(4) Een verdere werkwijze, waarin R waterstof is, omvat de reductie van een verbinding volgens formule 5, waarin Ar, R^4 en R^5 de betekenissen van formule 1 hebben; en $-CHR^6R^7R^1$ is als gedefinieerd in formule 1. Geschikte reductiemiddelen zijn bekend en omvatten natriumboorhydride of een ander metallisch reductiemiddel, zoals natriumcyano-boorhydride; of wanneer R^1 geen $-C=C-$ of $-C\equiv C-$ bevat door katalytische reductie onder toepassing van bij voorbeeld een katalysator, zoals platina of palladium-op-kool, of wanneer Ar halogeen omvat door niet-katalytische middelen, zoals natriumboorhydride.

(5) Een verdere werkwijze waarbij in formule 1 R waterstof is en R^1 een methyleen, grenzend aan het stikstofatoom omvat en bij voorkeur geen alkynyl~~li~~betekent, omvat de reductie van een verbinding volgens formule 6, waarin Ar, R^4 en R^5 de betekenissen van formule 1 hebben en hetzij $CH_2R^9R^1$ is als gedefinieerd in formule 1 (bij voorbeeld indien R^1 methyl is, is R^9 waterstof of indien R^1 ethyl is, is R^9 methyl) of wanneer R^1 methyl is, R^9 alkoxy kan zijn, bij voorbeeld ethoxy. Geschikte reductiemiddelen zijn bekend en omvatten diboraan en lithiualuminiumhydride.

De verbindingen volgens formule 1 kunnen worden toegepast voor het verlichten van rheumatoïde artritis, rheumatoïde spondylitis, osteoartritis, jichtartritis en andere artritische toestanden, ontstoken gewrichten, exceem, andere huidontstekingen, oogontstekingen met inbegrip van bindvloesontsteking, koorts en andere aandoeningen, verbonden met ontstekingen en pijn. Dergelijke andere aandoeningen die bij ontstekingen optreden omvatten de vermindering van de weefselnecrose bij chronische ontsteking, het onderdrukken van weefselafstoting na een transplantatie-ingreep en ulceratieve colitis.

De verbindingen volgens formule 1 kunnen tevens worden toegepast voor de behandeling of het voorkomen van allergische toestanden en andere luchtwegontstekingsaandoeningen, zoals astma en astma met niet-allergische oorsprong alsmede bronchitis. De verbindingen zijn tevens bruikbaar als antispasmodische middelen.

De vereiste hoeveelheid van een verbinding volgens formule 1 (hierna aangegeven als de actieve component) voor een therapeutisch effect zal uiteraard afhangen van zowel de bepaalde verbinding, de toedieningsroute als de warmbloedige, die wordt behandeld. Een geschikte dosis van een verbinding volgens formule 1 voor een warmbloedige, die lijdt aan een ontste-

king of pijnlijke of pyretische aandoening als hierboven gedefinieerd, is 0,5-500 mg base per kg lichaamsgewicht, waarbij de dosis die de meeste voorkeur heeft 0,5-50 mg/kg lichaamsgewicht van de warmbloedige zal zijn, bij voorbeeld 5-25 mg/kg; 2 of 3 maal per dag toegediend.

5 In het geval van de behandeling of voorkoming van ontstekingen van de luchtwegen, is een geschikte anti-astmatische dosis van een verbinding volgens formule 1 1 mg-10 mg base/kg lichaamsgewicht, waarbij de voorkeursdosering 1 mg-5 mg/kg lichaamsgewicht van de warmbloedige is, bij voorbeeld 1-2 mg/kg.

10 Hoewel het mogelijk is de actieve component afzonderlijk toe te dienen als ongezuiverde chemicalie, heeft het de voorkeur deze in een farmaceutisch preparaat aan te bieden. De actieve component omvat geschikt 0,1-99,9 gew.% van de samenstelling. Het is gunstig eenheidsdoses van een samenstelling te gebruiken die 0,1 mg tot 1 g van de actieve component
15 bevatte. Voor uitwendige toediening omvat de actieve component bij voorkeur 1-2 gew.% van de samenstelling maar de hoeveelheid van de actieve component kan tot 10% w/w bedragen. Samenstellingen die geschikt zijn voor toediening door de neus of de mond (zoals poederverstuivers als hierna beschreven) kunnen 0,1-20% w/w, bij voorbeeld ongeveer 2% w/w actieve
20 component omvatten.

De samenstellingen van de uitvinding omvatten zowel voor veearts-nijkundige als medische toepassing een actieve component in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbare drager en naar keuze andere therapeutische middelen. De drager of dragers dienen aanvaardbaar te zijn in die
25 zin dat zij met de andere ingrediënten van de samenstellingen verenigbaar zijn en niet schadelijk zijn voor de ontvanger.

De samenstellingen of preparaten omvatten die welke een vorm hebben die geschikt is voor orale of ftalmische, rectale, parenterale (met inbegrip van subcutane, intramusculaire en intraveneuze) intra-articulaire,
30 uitwendige, nasale of bucale toediening.

De preparaten kunnen geschikt worden aangeboden in eenheidsdoseringsvorm en kunnen worden bereid volgens elk van de in de farmacie bekende methoden. Alle methoden omvatten de trap, waarbij de actieve component in verbinding wordt gebracht met een drager die één of meer hulpingre-
35 diënten omvat. In het algemeen worden de preparaten bereid door de actieve component in verbinding met een vloeibare drager of een fijnverdeelde vaste drager of beide uniform en grondig te mengen en daarna zo nodig het

produkt in de gewenste preparaatvorm te brengen.

Preparaten volgens de uitvinding die geschikt zijn voor orale toediening kunnen de vorm hebben van afzonderlijke eenheden, zoals capsules, cachettes, tabletten of ouwels, die elk een voorafbepaalde hoeveelheid van
5 de actieve component bevatten; in de vorm van een poeder of granulaat; in de vorm van een oplossing of een suspensie in een waterige of niet-waterige vloeistof; of in de vorm van een olie-in-water of water-in-olie-emulsie. De actieve component kan tevens de vorm hebben van een bolus, liksteen of pasta.

10 Een tablet kan worden gemaakt door de actieve component naar keuze met één of meer hulpingrediënten samen te persen en vorm te geven. Samen-geperste tabletten kunnen worden verkregen door in een geschikte machine de actieve component in een vrij vloeiende vorm, zoals een poeder of granulaat, naar keuze gemengd met een binder, glijmiddel, inert verdunnings-
15 middel, oppervlakteactieve stof of dispergeermiddel te mengen. Gepersvormde tabletten kunnen worden gemaakt door in een geschikte machine een mengsel van de actieve verpoederde ingrediënt met een geschikte drager, bevochtigd met een inert vloeibaar verdunningsmiddel te persen.

Preparaten voor rectale toediening kunnen in de vorm zijn van een
20 zetpil waarin de actieve component en een drager, zoals cacaoboter is opgenomen, of in de vorm van een klisterspuit.

Preparaten die geschikt zijn voor parenterale toediening omvatten geschikt een steriel waterig preparaat van de actieve component, dat bij voorkeur isotoon is met het bloed van de ontvanger.

25 Preparaten die geschikt zijn voor intra-articulaire toediening kunnen de vorm hebben van een steriel waterig preparaat van de actieve component, die in microkristallijne vorm kan zijn, bij voorbeeld in de vorm van een waterige microkristallijne suspensie. Liposomale preparaten of bioafbreekbare polymeersystemen kunnen tevens worden toegepast voor het
30 aanbieden van de actieve component voor zowel intra-articulaire of oftalmologische toediening.

Preparaten die voor uitwendige toediening geschikt zijn omvatten vloeibare of half-vloeibare preparaten, zoals smeersels, lotions, applicaties; olie-in-water- of water-in-olie-emulsies, zoals crèmes, zalven of
35 pasta's of oplossingen of suspensies, zoals druppels. Bij voorbeeld kan voor oftalmische toediening de actieve component worden aangeboden in de vorm van waterige oogdruppels, zoals bij voorbeeld een 0,1-1,0%'s oplossing.

Preparaten die geschikt zijn voor toediening aan de neus of de mondholte omvatten poeders, en spraypreparaten, zoals aerosols en vernevelaars. De aldus gedispergeerde preparaten hebben bij voorkeur een deeltjesafmeting in het gebied van 10-200 μ .

Dergelijke preparaten zijn bij voorkeur in de vorm van een fijn-
5 verdeeld poeder voor toediening aan de longen uit een poederinhalatie-
inrichting of zichzelf voortstuwende poedervormig afgiftepreparaten, waar-
in de actieve component, zoals een fijnverdeeld poeder, tot 99,9% w/w van
het preparaat kan uitmaken. Bij een zichzelf voortstuwende oplossing en
spraypreparaten, kan het effect worden bereikt hetzij door keuze van een
10 ventiel met de gewenste spray-eigenschappen (d.w.z. in staat een nevel met
de gewenste deeltjesafmeting te produceren) of door de actieve component
als een gesuspenseerd poeder met een beheerste deeltjesafmeting op te nemen.
Aldus wordt het preparaat in plaats van dat het in de longen komt,
grotendeels vastgehouden in de neusholte. Deze zichzelf voortstuwende pre-
15 paraten kunnen hetzij poederafgevend preparaten zijn of preparaten
waarin de actieve component als druppeltjes uit een oplossing of suspen-
sie wordt afgegeven.

Bovengenoemde als aerosols te betitelen preparaten omvatten bij
voorkeur gedispergeerde deeltjes van een vaste actieve component en een
20 vloeibaar drijfmiddel met een kookpunt beneden 18°C bij atmosferische druk.
Het vloeibare drijfmiddel kan elk middel zijn dat voor medicinale toedie-
ning geschikt is en het kan een of meer lage alkylkoolwaterstoffen of ge-
halogeneerde lage alkylkoolwaterstoffen of mengsels daarvan omvatten; ge-
chloreerde en gefluoreerde lagere alkylkoolwaterstoffen hebben bijzondere
25 voorkeur. In het algemeen stelt het drijfmiddel 50-99,9% w/w van het pre-
paraat voor, terwijl de actieve component 0,1-20% w/w, bij voorkeur onge-
veer 2% w/w, van het preparaat uitmaakt.

De farmaceutisch aanvaardbare drager in een dergelijk aerosol-
preparaat kan andere bestanddelen naast het drijfmiddel bevatten, bij voor-
30 beeld een oppervlakteactief middel of een vast verdunningsmiddel of beide.
Oppervlakteactieve middelen zijn gewenst aangezien zij de samenklontering
van de deeltjes van de actieve component beletten en de actieve component
in suspensie houden. Bijzonder waardevol zijn vloeibare niet-ionogene op-
pervlakteactieve middelen en vaste anionogene oppervlakteactieve middelen
35 en mengsels daarvan. Geschikte vloeibare niet-ionogene oppervlakteactieve
middelen zijn die met een hydrofiele-lipofiele balans (HLB), zie Journal

- of de Society of Cosmetic Chemists Vol. 1, blz. 311-326 (1949)) beneden 10, in het bijzonder esters en deelesters van vetzuren met alifatische veelwaardige alcoholen, bij voorbeeld sorbitanmonoleaat en sorbitantriolaat, in de handel bekend als Span 80 (handelsnaam) en Span 85 (handelsnaam). Het vloeibare niet-ionogene oppervlakteactieve middel kan 0,01 tot 20% w/w van het preparaat uitmaken, hoewel het bij voorkeur minder dan 1% w/w van het preparaat is. Geschikte vaste anionische oppervlakteactieve middelen omvatten alkalimetaal, ammonium- en aminezouten van dialkylsulfosuccinaat (waarin de alkylgroepen 4-12 koolstofatomen bevatten) en alkylbenzeensulfonzuur (waarin de alkylgroep 8-14 koolstofatomen bevat). De vaste anionische oppervlakteactieve middelen kunnen van 0,1 tot 20% w/w van het preparaat uitmaken, hoewel zij bij voorkeur in een hoeveelheid beneden 1% w/w aan dergelijke aerosolpreparaten worden toegevoegd, waarbij de dichtheid van de actieve component aanzienlijk verschilt van de dichtheid van het drijfmiddel; tevens fungeren zij om de actieve component in suspensie te houden. Het vaste verdunningsmiddel heeft de vorm van een fijn poeder, bij voorkeur met een deeltjesafmeting van dezelfde orde van grootte als die van de deeltjes van de actieve component. Geschikte vaste verdunningsmiddelen omvatten natriumchloride, natriumsulfaat en suikers.
- 20 Samenstellingen volgens de uitvinding kunnen tevens de vorm hebben van een aerosolpreparaat, waarin de actieve component in oplossing aanwezig is. Dergelijke aerosolpreparaten kunnen de actieve component, het drijfmiddel en hulpoplosmiddel, en bij voorkeur een anti-oxydantstabilisator bevatten. Voor voorbeelden van drijfmiddelen wordt verwezen naar het voorafgaande. Hulpoplosmiddelen worden gekozen omdat zij in het drijfmiddel oplosbaar zijn, de actieve component kunnen oplossen en het laagste kookpunt hebben, dat met de voornoemde eigenschappen verenigbaar is. Geschikte hulpoplosmiddelen zijn lagere alkylalcoholen en ethers en mengsels daarvan. Het hulpoplosmiddel kan 5-40, bij voorkeur minder dan 20 gew.% van de samenstelling vormen. In dergelijke oplossingssamenstellingen kunnen anti-oxydantstabilisatoren worden opgenomen om verslechtering van de actieve component te voorkomen en deze zijn bij voorkeur alkali-ascorbaten of bisulfieten. Ze zijn bij voorkeur aanwezig in een hoeveelheid tot 0,25 gew.% van de samenstelling.
- 35 Dergelijke aerosolpreparaten kunnen volgens bekende methoden worden bereid. Bij voorbeeld wordt de actieve component (in de vorm van deeltjes als eerder gedefinieerd gesuspenseerd in een geschikte vloeistof of

in een maximaal 20 gew.-%'s oplossing in een aanvaardbaar hulpoplosmiddel) met alle andere bestanddelen van een farmaceutisch aanvaardbare drager gemengd. Het verkregen mengsel wordt gekoeld, in een geschikte, gekoelde houder gevoerd en het drijfmiddel daaraan in vloeibare vorm toegevoegd; 5 waarna de houder wordt afgesloten. Naar keuze kunnen dergelijke aerosolpreparaten worden bereid door de actieve component in deeltjes, zoals eerder gedefinieerd of naar keuze in een 2-20 gew.-%'s alcohol of waterige oplossing, tezamen met de resterende bestanddelen van de farmaceutisch aanvaardbare drager anders dan het drijfmiddel, te mengen; het verkregen 10 mengsel, naar keuze met enig drijfmiddel, in een geschikte houder te introduceren; en het drijfmiddel onder druk bij omgevingstemperatuur in de houder te injecteren door een ventiel, dat een deel van de houder omvat en bedoeld is om de afgifte van het preparaat te besturen. Het is gewenst, dat de houder wordt doorgeblazen door daaruit, gedurende een geschikte 15 trap in de bereiding van het aerosolpreparaat, lucht te verwijderen.

Een geschikte houder voor een aerosolpreparaat is voorzien van een met de hand bedienbare klep, gemaakt van aluminium, roestvrij staal of versterkt glas. De klep dient uiteraard de gewenste sproeieigenschappen met deeltjesafmetingen als eerder gedefinieerd te bezitten. Het is voor- 20 delig, dat het ventiel van het type is, waardoor bij elke handeling een vaste hoeveelheid van het preparaat bij voorbeeld ongeveer 50-100 micro-liter wordt afgegeven.

De samenstellingen volgens de uitvinding kunnen tevens de vorm hebben van een waterige of verdunde alcoholische oplossing, naar keuze 25 een steriele oplossing, van de actieve component ten gebruike in een vernevelaar of verstuiver, waarin een versnelde luchtstroom wordt toegepast om een fijne mist te produceren, die uit kleine druppeltjes van de oplossing bestaat. Dergelijke preparaten bevatten gewoonlijk een aromatiserend middel, zoals saccharinenatrium en een vluchtige olie. Tevens kunnen een 30 buffermiddel, zoals natriummetabisulfaat en een oppervlakteactief middel in een dergelijk preparaat worden opgenomen, dat tevens een conserveermiddel, zoals methylhydroxybenzoaat dient te bevatten.

Andere voor nasale toediening geschikte preparaten omvatten een ruw poeder met een deeltjesafmeting van 20-500 micron, dat wordt toege- 35 diend op de wijze waarop een snuifmiddel wordt genomen, d.w.z. door een snelle inhalering via de nasale weg van het poeder uit de houder, die dicht bij de neus wordt gehouden. Behalve de voornoemde componenten kunnen

de preparaten volgens de uitvinding een of meer extra componenten bevatten, zoals verdunningsmiddelen, buffers, aromatiserende middelen, bindmiddelen, oppervlakteactieve middelen, verdikkingsmiddelen, smeermiddelen, conserveermiddelen, zoals methylhydroxybenzooat (met inbegrip van anti-
5 oxydantia) en emulgators.

Eventuele andere therapeutische componenten kunnen één of meer van de volgende middelen omvatten: anti-biotica, anti-schimmel- en anti-virusmiddelen.

Volgens de uitvinding wordt derhalve voorzien in:

10 (a) een nieuwe verbinding volgens formule (1) of een zuuradditiezout daarvan;

(b) een werkwijze ter bereiding van een verbinding volgens formule (1);

(c) een farmaceutisch preparaat, dat een niet-giftige, effectieve
15 arachidonzuur-oxygenerende remmende hoeveelheid van een verbinding volgens formule (1) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan en een farmaceutisch aanvaardbare drager daarvoor bevat;

(d) een werkwijze ter bereiding van dergelijke preparaten;

(e) een methode ter voorkoming of behandeling van ontstekingen bij
20 warmbloedigen, met inbegrip van de mens, waarbij aan genoemde warmbloedigen een doeltreffende niet-giftige, anti-ontstekingshoeveelheid van een verbinding volgens formule (1) wordt toegediend;

(f) een methode ter voorkoming of behandeling van pijn bij warmbloedigen, met inbegrip van de mens, waarbij aan genoemde warmbloedigen
25 een niet-giftige, effectieve, analgetische hoeveelheid van een verbinding volgens formule (1) wordt toegediend;

(g) een methode ter voorkoming of behandeling van pyrese bij warmbloedigen, met inbegrip van de mens, waarbij aan genoemde warmbloedigen een niet-giftige, effectieve anti-pyretische hoeveelheid van een verbinding
30 volgens formule (1) wordt toegediend;

(h) een methode ter voorkoming of behandeling van astma bij warmbloedigen, met inbegrip van de mens, waarbij aan genoemde warmbloedigen een niet-giftige, doeltreffende hoeveelheid van een verbinding volgens formule (1) ter bestrijding van astma wordt toegediend;

35 (i) een methode voor het remmen van de lipoxygenase of cyclo-oxygenasereactieketens van het arachidonzuurmetabolisme, waarbij een niet-giftige, effectieve, remmende hoeveelheid van een verbinding volgens for-

mule (1) of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan wordt toegediend; en

(j) een verbinding volgens formule (1) ten gebruike in de geneeskunde voor het remmen van de lipoxigenase of cyclo-oxygenase-reactieketens van het arachidonzuurmetabolisme.

De uitvinding zal thans nader worden geïllustreerd aan de hand van de volgende voorbeelden, die illustratief, maar niet beperkend zijn bedoeld. Alle temperaturen zijn in graden Celcius.

Voorbeeld I

10 Bereiding van 3-methylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

3-formamido-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (2,4 g) werd metdroge diëthylether (60 ml) geroerd ter vorming van een suspensie die geleidelijk onder een stikstofatmosfeer aan een geroerde ijskoude suspensie van lithiumaluminiumhydride (1,0 g) in droge diëthylether (75 ml) werd
15 toegevoegd. De toevoeging geschiedde gedurende een periode van ongeveer 20 minuten en ging gepaard met een krachtige reactie. Het eindreactiemengsel werd gedurende een verdere 15 minuten geroerd en vervolgens zorgvuldig en langzaam ontleed door toevoeging van water (30 ml). De etherlaag werd afgeschonken van de waterlaag, die tweemaal met diëthylether werd ge-
20 wassen. De gecombineerde etheroplossingen werden met kaliumcarbonaat gedroogd, gefiltreerd en ingedampt. Het gevormde 3-methylamin-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline werd verkregen als een kleurloze kristallijne vaste stof na aanwrijving met benzeen en rekristallisatie uit petroleum-
ether; opbrengst 1,8 g, smeltpunt $93,1^{\circ}$. Het hydrochloride werd gerekris-
25 talliseerd door neerslaan uit ethanol met ether en petroleumether, smeltpunt $206-207^{\circ}\text{C}$.

Voorbeeld II

Bereiding van 3-ethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

Volgens een werkwijze analoog aan die beschreven in voorbeeld I
30 werd 2-aceetamido-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline gereduceerd met lithiumaluminiumhydride, onder toepassing van tetrahydrofuran in plaats van diëthylether. Het hydrochloride van het gevormde 3-ethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline werd uit isopropanol en diëthylether gerekristalliseerd, smeltpunt $171,5^{\circ}\text{C}$.

35 Voorbeeld III

Bereiding van 3-propylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

3-propionamido-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline werd bereid

uit propionzuuranhydride en 3-amino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline in chloroform onder reflux en uit methanol gekristalliseerd, smeltpunt $175,2^{\circ}$. Hierna werd het volgens voorbeeld I met lithiualuminiumhydride in diëthylether gereduceerd onder vorming van 3-propylamido-1-(3-trifluor-
5 methylfenyl)-2-pyrazoline, dat als het hydrochloride werd gerekristalliseerd, smeltpunt $151,2^{\circ}$.

Voorbeeld IV

Bereiding van 3-butylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

Volgens de werkwijze van voorbeeld I werd 3-butyramido-1-(3-tri-
10 fluormethylfenyl)-2-pyrazoline met lithiualuminiumhydride gereduceerd onder vorming van 3-butylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline, in de vorm van een gom (opbrengst 2,4 g) en als het hydrochloride werd gerekristalliseerd, smeltpunt $173,4^{\circ}$ (opbrengst 1,65 g).

Voorbeeld V

15 Bereiding van 3-benzylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride.

3-amino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (460 mg) en benzaldehyde (220 mg) werden tezamen in ethanol (2 ml) opgelost, waarna de oplossing gedurende 2 uur tot de refluxtemperatuur werd verhit. Na koeling werd
20 het afgescheiden 3-benzylideenamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline verzameld en uit ethanol gerekristalliseerd, smeltpunt $159-160^{\circ}$.

3-benzylideenamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (1,6 g) werd bij kamertemperatuur onder een stikstofatmosfeer in ethanol (10 ml) gesuspenderd. Het mengsel werd geroerd en natriumboorhydride (2,0 g)
25 toegevoegd. Na gedurende 2 uur roeren werd een heldere lichtgele oplossing gevormd, die in ijs en diëthylether werd geschonken. Het waterige deel werd verwijderd en de rest-diëthylether met vers water en vervolgens met 2N-chloorwaterstofzuur gewassen. Hierbij werd een kristallijne vaste stof afgescheiden, die werd verzameld, met verse diëthylether en vervolgens met
30 vers 2N-chloorwaterstofzuur gewassen. Het verkregen 3-benzylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride werd uit methanol, diëthylether en petroleumether gerekristalliseerd, smeltpunt $190,3^{\circ}$ (opbrengst 890 mg).

Voorbeeld VI

35 Bereiding van uitgangsmateriaal van voorbeeld I.

3-amino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (1,907 g) werd in mierzuur (20 ml) opgelost. De oplossing werd bij 60° geroerd en azijnzuur-

anhydride (2,4 ml) druppelsgewijze toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 1 uur bij 60° verhit en vervolgens in water geschonken en geroerd ter ontleding van de restovermaat anhydride. 3-formamido-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline werd als een kristallijne vaste stof gevormd, smelt-
5 punt 128-129°. Deze verbinding werd toegepast ter bereiding van de verbinding van voorbeeld I, als eerder beschreven.

Voorbeeld VII

Bereiding van 3-methylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrobromide.

10 Voorbeeld VIIA:

3-amino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrochloride-monohydraat.

Aan een oplossing van natrium (0,915 g) in ethanol (85 ml) die onder stikstof bij kamertemperatuur was geroerd, werd 5-methyl-2-pyridyl-
15 hydrazine (9,34 g) toegevoegd. Het mengsel werd tot -10° gekoeld en langzaam onder roeren acrylonitril (5 g) toegevoegd. Men liet het mengsel tot kamertemperatuur opwarmen, waarna het gedurende 5,5 uur tot 80° werd verhit. Geconcentreerd chloorwaterstofzuur werd toegevoegd tot het mengsel een pH van 5 had, waarna het mengsel werd gefiltreerd, gekoeld en met
20 ether behandeld voor het neerslaan van het ruwe produkt. Na rekristallisatie uit propan-2-ol werd 3-amino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrochloride-monohydraat gevormd, smeltpunt 277-278°.

De base werd verkregen door behandeling van het hydrochloride met 0,880 ammoniak in aanwezigheid van ether.

25 Voorbeeld VIIB:

3-formamido-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

3-amino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline (2,02 g) werd opgelost in 98%'s mierzuur (15 ml) en onder een stikstofatmosfeer tot 60° verhit. Hieraan werd druppelsgewijze azijnzuuranhydride (3 ml) toegevoegd. Na ver-
30 hitting gedurende 1 uur bij 60° werd het mengsel in vacuum ingedampt.

De residugele olie werd opgelost in water en geneutraliseerd met 0,880 ammoniak onder vorming van 3-formamido-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline, smeltpunt 170-171° na rekristallisatie uit tolueen.

Voorbeeld VIIC:

35 3-methylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrobromide.

Een suspensie van 3-formamido-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline (1,49 g) in droge ether (20 ml) werd in gedeelten toegevoegd aan een sus-

pensie van lithiualuminiumhydride (1,05 g) in droge ether (50 ml) en het mengsel bij kamertemperatuur onder stikstof geroerd.

Het mengsel werd gedurende een verdere 2 uur geroerd, vervolgens ontleed door druppelsgewijze toevoeging van water. De etheroplossing werd
5 uit de anorganische zouten afgescheiden, onder stikstof met droog kaliumcarbonaat gedroogd en gefiltreerd. Behandeling van de etheroplossing met geconcentreerd broomwaterstofzuur leverde 3-methylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrobromide, dat uit ethanol werd gerekristalliseerd, smeltpunt 310° .

10 Voorbeeld VIII

Bereiding van 3-methylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

Voorbeeld VIIIA:

3-amino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrochloride.

6-methyl-2-pyridylhydrazine (13,06 g) werd onder roeren bij kamer-
15 temperatuur onder stikstof toegevoegd aan een oplossing van natrium (1,28 g) in ethanol (120 ml). De oplossing werd tot -5° gekoeld en hieraan langzaam onder roeren acrylonitril (7 g) toegevoegd. Men liet het mengsel op omgevingstemperatuur komen, waarna het gedurende 5 uur tot 80° werd verhit.

20 Aan het hete reactiemengsel werd geconcentreerd chloorwaterstofzuur (12 ml) toegevoegd, waarna het neergeslagen natriumchloride door filtratie werd verwijderd en het filtraat gekoeld en behandeld met diëthylether voor het neerslaan van ruw 3-amino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrochloride, dat uit isopropanol werd gerekristalliseerd, smelt-
25 punt $261-263^{\circ}$.

Behandeling van het hydrochloride met 0,880 ammoniak, in aanwezigheid van ether, leverde de base.

Voorbeeld VIIIB:

3-formamido-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

30 3-amino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline (3,3 g) werd in 98%'s mierzuur (24 ml) opgelost, onder stikstofatmosfeer tot 60° verhit en de oplossing druppelsgewijze behandeld met azijnzuuranhydride (5 ml). De gevormde oplossing werd gedurende 3 uur op 60° gehandhaafd alvorens deze in vacuum werd ingedampt. De verkregen bruine olie werd opgelost in methanol
35 en in vacuum ingedampt; waarna het ruwe produkt werd opgelost in water en de oplossing geneutraliseerd door toevoeging van 0,880 ammoniak.

Het aldus verkregen 3-formamido-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline

werd uit tolueen gerekristalliseerd, smeltpunt 172-173°.

Voorbeeld VIIIC:

3-methylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrobromide-dihydraat.

- 5 3-formamido-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline (2,21 g), gesuspendeerd in droge ether (30 ml), werd onder stikstof bij 0° in gedeelten toegevoegd aan een geroerde suspensie van lithiualuminiumhydride (1,23 g) in droge ether (70 ml). Het reactiemengsel werd gedurende 1,5 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens ontleed door druppelsgewijze toevoeging van water. De etheroplossing werd onder stikstof gefiltreerd, met
10 droog kaliumcarbonaat gedroogd en wederom gefiltreerd.

Na toevoeging van geconcentreerd broomwaterstofzuur aan de etheroplossing verkreeg men 3-methylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrobromidedihydraat als een heldergele vaste stof, smeltpunt 245°.

15 Voorbeeld IX

Bereiding van 3-ethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrobromide.

Voorbeeld IXA:

3-aceetamido-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

- 3-amino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline (3,82 g) werd in
20 chloroform (33 ml) opgelost, onder stikstof geroerd en druppelsgewijze met azijnzuuranhydride (4,5 ml) behandeld. Het mengsel werd gedurende 2,5 uur onder reflux verhit.

- Na koeling werd ethanol (4,5 ml) toegevoegd en de oplossing gedurende 30 minuten geroerd. De oplossing werd grondig geëxtraheerd met
25 2N-natriumhydroxyde-oplossing en de organische laag met droog kaliumcarbonaat gedroogd alvorens deze in vacuum werd ingedampt. Het residu werd in warme ether opgelost, behandeld met ontkleurende houtskool, gefiltreerd en het filtraat in vacuum ingedampt, onder vorming van 3-aceetamido-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline, smeltpunt 171°.

30 Voorbeeld IXB:

2-ethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrobromide-monohydraat.

- Aan een suspensie van lithiualuminiumhydride (1 g) in droge ether (80 ml), onder stikstof bij kamertemperatuur geroerd, werd in gedeelten een
35 suspensie van 3-aceetamido-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline toegevoegd.

Het mengsel werd gedurende 2 uur tot de reflux-temperatuur verhit, gekoeld tot 0° en zorgvuldig ontleed door druppelsgewijze toevoeging van water.

De etheroplossing werd afgeschonken en er werd met droog kaliumcarbonaat onder stikstof gedroogd. Het droogmiddel werd door filtratie verwijderd en het filtraat druppelsgewijze behandeld met geconcentreerd broomwaterstofzuur onder vorming van een gele vaste stof.

- 5 Dit ruwe produkt werd opgelost in water, opnieuw neergeslagen met een verzadigde kaliumbromide-oplossing en tenslotte gerekristalliseerd uit een propan-2-ol-ethylacetaatmengsel onder vorming van 3-ethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrobromide (monohydraat), smelpunt 153° .

10 Voorbeeld X

Bereiding van 3-methylamino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline.

Voorbeeld XA:

3-amino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline.

- 3-hydrazinochinoline (5 g) werd onder een stikstofatmosfeer bij $15\ 0^{\circ}$ en onder roeren toegevoegd aan een oplossing van natrium (0,7 g) in droge ethanol (25 ml). Vervolgens werd langzaam acrylonitril (1,8 g) toegevoegd nog steeds bij 0° en onder stikstof. Het verkregen mengsel werd in een olie tot de reflux-temperatuur verhit, waarbij snel een vaste stof werd afgescheiden. Na 45 minuten werd de nieuwe semi-vaste massa gekoeld en de afgescheiden vaste stof afgefiltreerd, met methanol gewassen en in vacuum gedroogd. Het gevormde 3-amino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline was een donkergele, vaste stof, smeltpunt $206-207^{\circ}$.

Voorbeeld XV:

3-formamido-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline.

- 25 3-amino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline (1,5 g) (bereid in voorbeeld XA) werd bij 60° onder stikstof en roeren toegevoegd aan droog mierzuur (9 ml). Vervolgens werd druppelsgewijze gedurende een periode van 20 minuten, nog steeds bij 60°C azijnzuuranhydride (2,2 ml) toegevoegd. Het eindmengsel werd gedurende een verdere 30 minuten bij 60°C geroerd en langzaam bij kamertemperatuur met water behandeld. De verkregen vaste stof werd verzameld, met water gewassen en in vacuum gedroogd onder vorming van 3-formamido-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline.

Voorbeeld XC:

3-methylamino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline.

- 35 Een suspensie van 3-formamido-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline (4,44 g) in droog tetrahydrofuran (4 ml) werd langzaam onder stikstof gedurende een periode van 20 minuten bij kamertemperatuur toegevoegd aan een geroerde

suspensie van lithiualuminiumhydride (2 g) in droog tetrahydrofuran (63 ml). Het eindmengsel werd gedurende een verdere 45 minuten op kamertemperatuur gehouden en vervolgens onder ijskoeling met water (8 ml) en 5N-natriumhydroxyde (2 ml) ontleed. De bovenstaande organische oplossing werd van de anorganische suspensie afgeschonken, die herhaaldelijk met ether werd gewassen. De gecombineerde organische lagen werden in vacuum ingedampt en het residu 3-methylamino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline gezuiverd door herhaalde kristallisatie uit waterige methanol, smeltpunt 169-172°.

10 Voorbeeld XI

Bereiding van 1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-3-methylamino-2-pyrazoline.

Voorbeeld XIA:

1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-3-formamido-2-pyrazoline.

15 3-amino-1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (1 g)

(bereid volgens voorbeeld 10 van het Europese octrooischrift 22-578 van aanvraagster) werd onder stikstof en roeren bij 60° toegevoegd aan mierzuur. Vervolgens werd langzaam gedurende 20 minuten (nog steeds bij 60°) azijnzuuranhydride (1,2 ml) toegevoegd en na een verdere 15 minuten werd het mengsel in ijs gekoeld en langzaam met water ontleed. Het verkregen 1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-3-formamido-2-pyrazoline was een kristallijne vaste stof, smeltpunt 160-167° (opbrengst 1 g); deze was volgens TLC homogeen.

Voorbeeld XIB:

25 1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-3-methylamino-2-pyrazolinehydrochloride.

Het amide (1 g) (bereid in voorbeeld XIA) werd in droge ethersuspensie onder stikstof gedurende een periode van ongeveer 20 minuten toegevoegd aan een geroerde suspensie van lithiualuminiumhydride (370 mg) in droge ether (12 ml). Na een verdere 45 minuten werd het mengsel op gebruikelijke wijze bij 60° met water (1,5 ml) en 5N-natriumhydroxyde (0,4 ml) ontleed. De etherlaag werd afgeschonken, de verkregen suspensie met vers ether gewassen, waarna de gecombineerde organische extracten met geconcentreerd chloorwaterstofzuur (0,28 ml) in reactie werden gebracht en het mengsel in vacuum werd ingedampt. Het residu 1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-3-methylamino-2-pyrazoline werd door zorgvuldig neerslaan uit een oplossing in methanol met ether gekristalliseerd, smeltpunt 176-178°.

Voorbeeld XII

Bereiding van 1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-3-methylamino-2-pyrazoline.

Voorbeeld XIIA:

1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-2-formamido-2-pyrazoline.

- 5 Een mengsel van 3-amino-1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline (12,5 g) en mierzuur (53 ml) werd onder stikstof bij 60° geroerd, waarbij gedurende ongeveer 20 minuten azijnzuuranhydride (14,3 ml) werd toegevoegd. Het gevormde mengsel werd gedurende een verdere 90 minuten op 60° gehouden en vervolgens in vacuum ingedampt. Het residu 1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-3-formamido-2-pyrazoline werd uit methanol gerekrystal-
- 10 liseerd, smeltpunt 204-207°.

Voorbeeld XIIB:

1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-3-methylamino-2-pyrazolinehydrochloride.

- 15 Een suspensie van het amide (2 g) (bereid in voorbeeld XIIA) in droog tetrahydrofuran (20 ml) werd onder stikstof langzaam bij kamertemperatuur toegevoegd aan 1 mol diboraan in tetrahydrofuran (42,4 ml). Na een verdere 15 minuten bij kamertemperatuur werd in gedeelten gedurende 30 minuten (inwendige temperatuur ongeveer 25-35°) aluminiumchloride
- 20 (5,64 g) toegevoegd. Het eindmengsel werd gedurende 45 minuten bij kamertemperatuur geroerd en tenslotte gedurende 3,5 uur onder reflux verhit. Vervolgens werd 6N-chloorwaterstofzuur (7,76 ml) toegevoegd (onder stikstof) en het tetrahydrofuran onder druk afgedestilleerd. Aan het residu werd water (20 ml) toegevoegd, gevolgd door een overmaat 10N-natriumhydro-
- 25 xide bij 0°. Het verkregen 1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-3-methylamino-2-pyrazoline werd met chloroform:isopropanol (1:1) geëxtraheerd. De oplossing werd gedroogd en ingedampt. De residu-base werd gezuiverd door chromatografie over een aluminakolom onder toepassing van ethylacetaat:petroleum-
- 30 ether (kookpunt 60-80°) (1:2). De geschikte fractie werd in vacuum ingedampt en het residu (1 g) met oxaalzuur (500 mg) in ethanol (5 ml) in reactie gebracht, waarbij nagenoeg zuiver 1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-3-methylamino-2-pyrazoline waterstofoxalaat werd gevormd. Dit werd uit een mengsel van ethanol en methanol gerekrystalliseerd onder vorming van gele kristallen, smeltpunt 108-109° (opbrengst 750 mg). Dit oxalaat werd in
- 35 het overeenkomende hydrochloride omgezet door reactie met overmaat waterig chloorwaterstofzuur, gevolgd door indamping en rekrystallisatie door neerslaan uit ethanol en ether onder vorming van gele naalden, smeltpunt 184-185°.

Voorbeeld XIII

Bereiding van 3-dimethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

Voorbeeld XIII A:

3-N-methylformamido-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

- 5 3-methylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (1 g) (bereid volgens voorbeeld I) werd aan mierzuur (6 ml) toegevoegd, gevolgd door druppelsgewijze toevoeging van azijnzuuranhydride (1,5 ml) bij 60° gedurende een periode van 10 minuten. Hierna werd vers azijnzuuranhydride toegevoegd en het mengsel gedurende een verdere 10 minuten bij 60° ge-
10 roerd. Water werd onder ijskoeling toegevoegd en het neergeslagen 3-N-methylformamido-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline verzameld en uit ethanol en water gerekristalliseerd, smeltpunt 121-122°.

Voorbeeld XIII B:

3-dimethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

- 15 Het amide (4,25 g) (bereid in voorbeeld XIII A) werd geleidelijk toegevoegd aan 1 mol diboraanoplossing in tetrahydrofuran (90,1 ml). Vervolgens werd na ongeveer 10 minuten roeren aluminiumchloride (12 g) toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 15 minuten op kamertemperatuur gehouden en gedurende 3,5 uur onder reflux verhit. Tenslotte werd het meng-
20 sel gekoeld en 6N-chloorwaterstofzuur (17 ml) toegevoegd en het tetrahydrofuran bij atmosferische druk afgedestilleerd. Water werd aan het residu toegevoegd en de oplossing gekoeld, waarbij het mengsel met geconcentreerd natriumhydroxyde basisch werd gemaakt. Het ruwe produkt werd met chloroform:isopropanol (1:1) geëxtraheerd, de extracten werden met magnesiumsul-
25 faat gedroogd en ingedampt. Het residu werd gezuiverd door chromatografie over een aluminakolom onder toepassing van ethylacetaat:petroleumether (kookpunt 60-80°) (1:4) als eluent. Het zuivere produkt werd vast en werd gerekristalliseerd uit petroleumether (kookpunt 60-80°), smeltpunt 85-86°. Het werd door elementair-analyse en massaspectrofotometrie geïdentificeerd
30 als 3-dimethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

Voorbeeld XIV

Bereiding van 3-ethylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline.

- 3-amino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline (bereid volgens referentie-
voorbeeld 14 van het Europese octrooischrift 22-578 van aanvraagster) werd
35 in reactie gebracht met azijnzuuranhydride onder vorming van 3-aceetamido-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline, smeltpunt 134-136° als beschreven in referentievoorbeeld 32 van het Europese octrooischrift.

Deze aceetamidoverbinding werd volgens de werkwijze van voorbeeld I gereduceerd met lithiaaluminiumhydride onder vorming van 3-ethyl-amino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline, smeltpunt $125-127^{\circ}$ (0,05 mmHg).

Voorbeeld XV

- 5 Bereiding van 3-butylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline.

Volgens de werkwijze van voorbeeld I werd 3-butyramido-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline (bereid volgens voorbeeld 33 van het Europese octrooi-schrift nr. 22-578) gereduceerd en verkreeg men 3-butylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline, smeltpunt $73-75^{\circ}$.

- 10 Voorbeeld XVI

3-(1-fenylethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride.

- Aan een oplossing van methylmagnesiumjodide, bereid uit magne-siumkrullen (0,97 g) en methyljodide (5,7 g) in droge ether (20 ml), werd onder roeren bij kamertemperatuur onder stikstof een suspensie van 3-benzyl-15 ideenamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (3,17 g) in droge ether (110 ml) toegevoegd. Het gevormde mengsel werd gedurende 2 uur onder reflux verhit, tot kamertemperatuur gekoeld, en in een mengsel van ijs en geconcentreerd chloorwaterstofzuur (10 ml) geschonken. De etherlaag werd afgescheiden, in vacuum ingedampt en de residuom behandeld met 2N-chloor-20 waterstofzuur onder vorming van 3-(1-fenylethylamino)-1-(3-trifluormethyl-fenyl)-2-pyrazolinehydrochloride, dat uit een ethanol/ethermengsel werd gerekrystalliseerd, smeltpunt $192-193^{\circ}$.

Voorbeeld XVII

Bereiding van 3-(2-butyrylamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazolinehydrochloride.

- 25 Voorbeeld XVIIIA:

3-(2-butenylideenamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazoline en 3-amino-1-(2-naftyl)-2-pyrazoline (1 g), bereid volgens voorbeeld 8A van de hangende aanvraag nr. A 631/A641 van aanvraagster) en crotonaldehyde (3,3 g) werden tezamen bij 100° verhit tot het mengsel homogeen werd.

- 30 De verkregen vaste stof die onder koeling werd afgescheiden, werd verza-meld en gerekrystalliseerd uit 1-propanol onder vorming van 3-(2-butenyl-ideenamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazoline.

Voorbeeld XVIIIB:

3-(2-butenylamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazolinehydrochloride.

- 35 3-(2-butyrylidenamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazoline (620 mg), ge-suspendeerd in methanol (15 ml), werd behandeld met natriumhydroxyde (600 mg), in gedeelten toegevoegd.

Het lichtgroene vaste produkt werd door filtratie verzameld, opgelost in methanol en geneutraliseerd met chloorwaterstofzuur. Na indamping van de vaste stof verkreeg men 3-(2-butenylamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazolinehydrochloride, dat na rekristallisatie uit isopropanol/diëthylether-
5 mengsel een smeltpunt had van 184-185°.

Voorbeeld XVIII

Bereiding van 3-ethylamino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride.

Voorbeeld XVIIIA:

10 3-acetylamino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

1,6N butyllithium (15,5 ml) werd druppelsgewijze bij -40° toegevoegd aan een oplossing van 3-amino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (6 g) (bereid volgens voorbeeld 12 van het Europese octrooi-schrift 22-578) in droog tetrahydrofuran (50 ml) en onder stikstof geroerd. Na 10 minuten werd ethylacetaat (10 ml) toegevoegd en het mengsel tot om-
15 gevingstemperatuur opgewarmd. Het mengsel werd ingedampt en het residu aangewreven met ether onder vorming van een vast produkt, dat door filtratie werd verzameld, smeltpunt 173-174°.

Voorbeeld XVIIIIB:

3-ethylamino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazolinehydro-
20 chloride.

Een suspensie van 3-acetylamino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (56 mg) in droge ether (10 ml) werd in gedeelten toegevoegd aan een suspensie van lithiumpulver (330 mg) in droge ether (30 ml) en onder droge stikstof bij kamertemperatuur geroerd. Het verkregen mengsel werd gedurende 30 minuten geroerd, gedurende 30 minuten tot de
25 reflux-temperatuur verhit, op 0° gekoeld en ontleed door de zorgvuldige toevoeging van water. De etheroplossing werd van de neergeslagen anorganische zouten afgeschonken en onder stikstof met kaliumcarbonaat gedroogd. Het droogmiddel werd door filtratie verwijderd, het filtraat in vacuum
30 ingedampt en de gomachtige base in methanol opgelost en met chloorwaterstofzuur geneutraliseerd. Na indamping van de neutrale oplossing verkreeg men een kristallijn produkt, dat onder ethylacetaat werd gemalen en verzameld onder vorming van 3-ethylamino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride, smeltpunt 141-142°.

35 Voorbeeld XIX

Bereiding van 3-benzylamino-1-(3-t-butylfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride.

Een geroerde suspensie van 3-benzylideenamino-1-(3-t-butylfenyl)-2-

pyrazoline (100 mg) bereid volgens voorbeeld 13 van de hangende aanvraag nr. A 631-A 641 van aanvraagster) in methanol (1 ml) werd bij kamertemperatuur met natriumboorhydride (50 mg) behandeld.

Na 45 minuten was alle gesuspendeerde vaste stof opgelost en was
5 de rode kleur verdwenen. De verkregen oplossing werd in vacuüm ingedampt, het residu met water geroerd, en de afgescheiden olie met ether geëxtraheerd. De etherextracten werden met droog kaliumcarbonaat gedroogd, gefiltreerd en in vacuüm ingedampt. De ruwe base werd opgelost in methanol, geneutraliseerd met chloorwaterstofzuur en in vacuüm ingedampt onder vor-
10 ming van 3-benzylamino-1-(3-t-butylfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride, dat na kristallisatie uit isopropanol diëthylether-mengsel een smeltpunt had van 185-189°.

Voorbeeld XX

Bereiding van 3-benzylamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline.

15 Voorbeeld XXA:

3-benzylideenamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline.

3-amino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline (850 mg) in methanol
(10 ml) werd met benzaldehyde (870 mg) en ijsazijnzuur (1 druppel) behandeld. Het mengsel werd gedurende 7 uur onder reflux verhit, waarna men het
20 gedurende de nacht liet afkoelen. Het verkregen produkt werd afgefiltreerd en uit n-propanol gerekristalliseerd onder vorming van 3-benzylideenamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline, smeltpunt 185°.

Voorbeeld XXB:

3-benzylamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline.

25 Een suspensie van 3-benzylideenamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline (523 mg) in methanol (150 ml) werd bij omgevingstemperatuur en druk, over een platinaoxydekatalysator (10 mg) gehydrogeneerd. Na 50 minuten was de opname van waterstof voltooid.

De katalysator werd door filtratie verwijderd en het filtraat in
30 vacuüm tot een laag volume ingedampt. Door toevoeging van water ging het vaste produkt kristalliseren, waarna het door filtratie werd verzameld en uit ethanol/water-mengsel gerekristalliseerd onder vorming van 3-benzylamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline, smeltpunt 187-190°.

Voorbeeld XXI

35 Bereiding van 3-cyclohexylmethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

Een oplossing van 3-amino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (902 g) bereid volgens referentievoorbeeld 1 van het Europese octrooi-

schrift nr. 22-578) en cyclohexaancarbonszuuranhydride (8,8 g) in chloroform (50 ml) werd gedurende 5 uur onder reflux verhit. Het verkregen mengsel werd in vacuüm ingedampt onder vorming van een gom, dat met overmaat waterig 2N-natriumhydroxyde werd geroerd. Het waterige deel werd afgeschonken en de residugom in ether opgenomen. Deze gevormde oplossing werd tweemaal met water en tweemaal met 4N-chloorwaterstofzuur en vervolgens wederom met water gewassen. De residu-etheroplossing werd met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en in vacuüm ingedampt. Een oplossing van het verkregen gom in 2:1 mengsel van petroleumether (kookpunt 40-60°) en ethylacetaat werd door een aluminakolom gepercoleerd. De eerste fractie werd ingedampt onder vorming van een kristallijne vaste stof, die uit een zeer kleine hoeveelheid ethylacetaat en petroleumether werd gerekristalliseerd onder vorming van kleurloze plaatjes van 3-cyclohexaancarboneamide-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline, smeltpunt 143-144°.

15 Het amide (2,5 g) werd langzaam bij 0° onder stikstof toegevoegd aan een geroerde suspensie van lithiaaluminiumhydride (2,0 g) in gedroogd tetrahydrofuran (28 ml). Het verkregen mengsel werd geleidelijk gedurende 3 uur tot de reflux-temperatuur verhit, waarna het tot 0° werd gekoeld en zeer geleidelijk met water op de gebruikelijke wijze werd ontleedt.

20 Het verkregen cyclohexylmethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline werd met ether op gebruikelijke wijze geïsoleerd en het hydrochloride daarvan uit isopropanol en ether gerekristalliseerd, smeltpunt 163-164°.

Voorbeeld XXII

Bereiding van 3-methylamino-1-(2-chloorfenyl)-2-pyrazoline en het hydrochloride daarvan.

3-amino-1-(2-chloorfenyl)-2-pyrazoline (bereid volgens het referentievoorbeeld 5 van het Europese octrooischrift 22-578) werd met mierzuur/azijnzuuranhydride bij 60° in reactie gebracht onder vorming van 3-formamido-1-(2-chloorfenyl)-2-pyrazoline, smeltpunt 124-126°.

30 Reductie van deze verbinding op gebruikelijke wijze met lithiaaluminiumhydride in droge ether onder stikstof leverde 3-methylamino-1-(2-chloorfenyl)-2-pyrazoline als een vaste stof, smeltpunt 79-83°; het hydrochloride had een smeltpunt van 194-196°.

Voorbeeld XXIII

35 Bereiding van 3-benzylamino-1-(4-methoxyfenyl)-2-pyrazoline.

3-benzylideenamino-1-(4-methoxyfenyl)-2-pyrazoline (100 mg) (bereid volgens voorbeeld 19 van de hangende aanvraag nr. A 631/A 641) werd

onder roeren in ethanol (3 ml) gesuspenderd onder toevoeging van natrium-
boorhydride. Na 1 uur werd een verdere 50 mg natriumboorhydride toegevoegd.
Na ongeveer 90 minuten werd de nagenoeg kleurloze oplossing gefiltreerd
ter verwijdering van een spoor onoplosbaar materiaal en het filtraat voor-
5 zichtig behandeld met water, waarbij zuiver 3-benzylamino-1-(4-methoxy-
fenyl)-2-pyrazoline werd neergeslagen, smeltpunt $87.5-88^{\circ}$.

Voorbeeld XXIV

Bereiding van 3-(4-chloorbenzylamino-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline.

3-(4-chloorbenzylideenamino)-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline

10 (100 mg) (bereid volgens voorbeeld 10 van de hangende aanvraag
nr. A 631/A 641) werd in ethanol (2 ml) gesuspenderd en onder roeren
natriumboorhydride (100 mg) toegevoegd. De diep-oranje kleur verdween ge-
durende 30 minuten; na toevoeging van water verkreeg men 3-(4-chloorbenzyl-
amino)-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline als een olie die aansluitend kris-
15 talliseerde, smeltpunt 105° .

Voorbeeld XXV

Bereiding van 1-(4-broom-3-trifluormethylfenyl)-3-(4-methoxybenzylamino)-2-
pyrazoline en het hydrochloride daarvan.

Natriumboorhydride (5 mg) werd toegevoegd aan een geroerde suspen-
20 sie van 1-(4-broom-3-trifluormethylfenyl)-3-(4-methoxybenzylideenamino)-2-
pyrazoline (100 mg) (bereid volgens voorbeeld 12 van de hangende aanvraag
nr. A 631/A 641) in isopropanol (20 ml). Na 24 en 48 uur werden resp.
2 verdere porties natriumboorhydride (elk 5 mg) toegevoegd. 24 uur na de
laatste toevoeging (totale tijd 72 uur) werd het kleurloos geworden meng-
25 sel gefiltreerd en het filtraat in vacuum ingedampt. Het residu werd met
ether geëxtraheerd en de etheroplossing ingedampt onder vorming van 1-(4-
broom-3-fluormethylfenyl)-3-(4-methoxybenzylamino)-2-pyrazoline, dat werd
gezuiverd als het hydrochloride, smeltpunt 138° .

Voorbeeld XXVI

30 Bereiding van 3-methylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline-p-
tolueensulfonaat.

3-methylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (243 mg)

(bereid volgens voorbeeld 1) werd onder stikstof met p-tolueensulfonzuur
(210 mg) in isopropanol (5 ml) in reactie gebracht. De verkregen oplos-
35 sing werd in vacuum ingedampt en het residu gemalen met een mengsel van
ethylacetaat en petroleumether (kookpunt $60-80^{\circ}$) onder vorming van 3-me-
thylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline-p-tolueensulfonaat,

smeltpunt 155-156°.

Voorbeeld XXVII

- 3-amino-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline (1,8 g) (bereid volgens referentievoorbeld 5 van het Europese octrooischrift 22-578) werd bij kamertemperatuur onder stikstof in droog mierzuur (10 ml) opgelost. Gedurende een periode van 5 minuten werd druppelsgewijze azijnzuuranhydride (2,66 ml) toegevoegd en het verkregen mengsel, nog steeds onder stikstof, gedurende 15 minuten bij 60° verhit. Vervolgens werd bij ongeveer 20° water toegevoegd tot een kristallijne vaste stof werd afgescheiden.
- 10 Het verkregen 3-formamido-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline werd verzameld en uit methanol gerekristalliseerd, smeltpunt 154-155° (opbrengst 1,425 g).

Analyse: $C_{10}H_{10}ClN_3O$

Vereist: C 53,70; H 4,51; N 18,79

Gevonden: C 53,89; H 4,51; N 18,48.

- 15 Een oplossing van de formamidoverbinding (1,425 g) in droog tetrahydrofuran (15 ml) werd onder stikstof bij 0° toegevoegd aan een geroerde suspensie van lithiaaluminiumhydride (1,74 g) in droog tetrahydrofuran (1,74 g). Het verkregen mengsel werd gedurende 2 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens op gebruikelijke wijze, nog steeds onder stikstof, voorzichtig met water ontleed. De organische laag werd afgescheiden en de resterende waterige suspensie tweemaal met ether geëxtraheerd. Gecombineerde organische lagen werden met kaliumcarbonaat gedroogd en ingedampt. Het residu werd met een geringe overmaat geconcentreerd chloorwaterstofzuur in methanol in reactie gebracht en leverde na indamping 3-methylamino-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride. Het werd uit isopropanol gerekristalliseerd, smeltpunt 168-169° (opbrengst 1,187 g).
- 25

Analyse: $C_{10}H_{12}ClN_3HCl$

Vereist: C 48,8; H 5,32; N 17,07

Gevonden: C 48,15; H 5,41; N 17,10.

30 Voorbeeld XXVIII

- 3-amino-1-(2-pyridyl)-2-pyrazoline (1,5 g) (bereid volgens voorbeeld 25 van het Europese octrooischrift 22-578) werd onder stikstof bij 60° toegevoegd aan mierzuur (22 ml). Het mengsel werd geroerd, waarbij druppelsgewijze azijnzuuranhydride (2,3 ml) werd toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 1 uur bij 100° verhit, alvorens het in vacuüm werd verdampt en men verkreeg 3-formamido-1-(2-pyridyl)-2-pyrazoline, dat uit isopropanol werd gerekristalliseerd, smeltpunt 182-183° (opbrengst 1,17 g).
- 35

Een oplossing van de formamido-verbinding (1,15 g) in droog tetrahydrofuran (100 ml) werd druppelsgewijze onder stikstof toegevoegd aan een geroerde suspensie van lithiualuminiumhydride (1,65 g) in droog tetrahydrofuran (16,5 ml). Na gedurende 1 uur roeren bij kamertemperatuur
5 werd het eindmengsel gedurende 2 uur onder reflux verhit alvorens het op gebruikelijke wijze met water werd ontleedt. De organische laag werd afgescheiden, het residu tweemaal met verse ether gewassen en de gecombineerde organische lagen werden met kaliumcarbonaat gedroogd alvorens te worden gefiltreerd en ingedampt. De verkregen ruwe base werd opgenomen in
10 methanol en aan een geringe overmaat 2N-chloorwaterstofzuur (3,1 ml) toegevoegd. Na indamping verkreeg men een tamelijk kleverig produkt, dat na aanwrijving met isopropanol vast werd. Het gevormde 3-methylamino-1-(2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrochloride bestond uit een gele vaste stof, smeltpunt 253° , (opbrengst 200 mg).

15 Analyse: $C_9H_{13}ClN_4$

Vereist: C 50,89; H 6,16; N 26,34; Cl 16,67

Gevonden: C 50,36; H 6,29; N 25,87; Cl 16,25.

Voorbeeld XXIX

Isoboterzuuranhydride (5 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van
20 3-amino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (5 g) (bereid volgens referentievoorbeld 1 van het Europese octrooischrift 22-578) in chloroform (30 ml) en het mengsel gedurende 1 uur tot de reflux-temperatuur verhit. Overmaat anhydride werd ontleed door toevoeging van ethanol (5 ml) en het mengsel werd gedurende een verdere 30 minuten onder reflux behandeld.
25 Het gekoelde mengsel werd met 2N-natriumhydroxyde geëxtraheerd, met kaliumcarbonaat gedroogd en ingedampt tot een donkerbruine gom, die gedurende een periode van dagen kristalliseerde. Na aanwrijving met ether verkreeg men een donker gekleurde vaste stof met een smeltpunt van 164° (2,265 g), die uit petroleumether (kookpunt $80-100^{\circ}$) werd gerekristalliseerd onder vorming van 3-isobutyramido-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline (1,77 g), smeltpunt $167-168^{\circ}$.
30

Een oplossing van de isobutyramidoverbinding (1,72 g) in droog tetrahydrofuran (15 ml) werd bij 0° onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een suspensie van lithiualuminiumhydride (1,5 g) in droog tetrahydrofuran (15 ml). Na gedurende 2 uur roeren bij kamertemperatuur werd
35 het mengsel gedurende 2 uur tot de reflux-temperatuur verhit. Vervolgens werd het gekoeld en op gebruikelijke wijze met water ontleed. De organische

laag werd afgescheiden, de resterende suspensie tweemaal met ether gewassen, waarna alle gecombineerde extracten met kaliumcarbonaat werden gedroogd, gefiltreerd en ingedampt. Het residu werd met een geringe overmaat 2N-chloorwaterstofzuur in reactie gebracht onder vorming van 3-(3-methyl-
5 propylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazolinehydrochloride, smeltpunt 143-144° (1,0 g).

Analyse: $C_{14}H_{18}F_3N_3$

Vereist: C 50,26; H 5,95; N 13,06

Gevonden: C 52,53; H 6,04; N 13,00

10 Voorbeeld XXX

Bereiding van het uitgangsmateriaal van voorbeeld IXA.

Een mengsel van 2-broom-6-methylpyridine (36,2 mg), butanol (36 ml) en hydrazinehydraat (110 ml) werd gedurende 5 uur in een oliebad bij 130-135° verhit. Na indamping in vacuüm verkreeg men een residu, dat met
15 overmaat 10N-natriumhydroxyde (50 ml) werd behandeld, waarbij een olie werd gevormd. Deze olie werd op gebruikelijke wijze geïsoleerd en men verkreeg 6-methyl-2-pyridylhydrazine, dat door destillatie werd gezuiverd, kookpunt 90-100° (0,5 mmHg) en aansluitend gekristalliseerd, smeltpunt 51,2°.

20 6-methyl-2-pyridylhydrazine (13,06 g) werd onder stikstof toegevoegd aan een geroerde oplossing van natrium (1,28 g) in ethanol (120 ml). Men liet het mengsel tot kamertemperatuur opwarmen, en na een verdere 30 minuten werd het gedurende 5 uur tot 80° verhit. Vervolgens werd geconcentreerd chloorwaterstofzuur aan het nog warme mengsel toegevoegd en het
25 neergeslagen natriumchloride door filtratie verwijderd. Na toevoeging van ether aan het gekoelde filtraat verkreeg men 3-amino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazolinehydrochloride, smeltpunt (na droging bij 100 in vacuüm) 261-263° (opbrengst 8,2 g).

Voorbeeld A, tablet	<u>in 1 tablet</u>
30 Actieve component	5,0 mg
lactose	82,0 mg
zetmeel	10,0 mg
povidon	2,0 mg
magnesiumstearaat	1,0 mg

De actieve component, lactose en zetmeel worden tezamen gemengd. De poeders worden gegraneleerd met een oplossing van povidon in gezuiverd water. De granulaten worden gedroogd, het magnesiumstearaat toegevoegd en het produkt tot tabletten geperst, 100 mg/tablet.

5 Voorbeeld XXXI: Zalf

Actieve component 1,0 g
witte zachte paraffine tot 100,0 g

De actieve component wordt in een kleine hoeveelheid van de dra-
ger gedispergeerd. Dit mengsel wordt geleidelijk in de massa opgenomen
10 onder vorming van een zacht, homogeen produkt. Dit wordt in samendrukbare
metalen tubes gevuld.

Voorbeeld XXXII

Crème voor uitwendig gebruik

Actieve component	1,0 g
15 Polawax GP 200	20,0 g
droge lanoline	2,0 g
witte bijenwas	2,5 g
methylhydroxybenzooat	0,1 g
gedestilleerd water tot	100,0 g

20 De polywax, bijenwas en lanoline worden tezamen bij 60°C verhit.
Een oplossing van methylhydroxybenzooat wordt toegevoegd. Het mengsel
wordt onder roeren met hoge snelheid gehomogeniseerd, waarna men de tem-
peratuur tot 50° laat dalen. De actieve component wordt toegevoegd en ge-
dispergeerd. Men laat het produkt onder langzaam roeren afkoelen.

25 Voorbeeld XXXIII

Lotion voor uitwendig gebruik

Actieve component	1,0 g
sorbitanmonolauraat	0,6 g
polysorbaat 20	0,6 g
30 Cetostearylalcohol	1,2 g
glycerol	6,0 g
methylhydroxybenzooat	0,2 g
gezuiverd water b.p. tot	100,0 ml

Het methylhydroxybenzooat en glycerol werden bij 75°C in 70 ml
35 water opgelost. Het sorbitanmonolauraat, Polysorbaat 20 en de cetostearyl-
alcohol werden tezamen bij 75°C gesmolten en aan de waterige oplossing
toegevoegd. De verkregen emulsie werd gehomogeniseerd, waarna men deze

onder continu roeren liet afkoelen en de actieve component als suspensie in het resterende water toevoegt. Het geheel werd geroerd tot het produkt homogeen was.

Voorbeeld XXXIV

5 Oogdruppels

Actieve component	0,5 g
methyllhydroxybenzooat	0,01 g
propylhydroxybenzooat	0,04 g
gezuiverd water B.P. tot	100,00 ml

- 10 Het methyl- en propylhydroxybenzooat werden opgelost in 70 ml gezuiverd water bij 75°, waarna men de verkregen oplossing liet afkoelen. Vervolgens werd de actieve component toegevoegd en de oplossing met gezuiverd water op 100 ml gebracht. De oplossing werd gesteriliseerd door filtratie door een membraanfilter 0,22 μ poriën-afmeting en aseptisch in
- 15 geschikte steriele houders verpakt.

Voorbeeld XXXV

Injectie-oplossing

Actieve component	10,0 mg
Injectiewater B.P. tot	1,0 ml

- 20 De actieve component werd in de helft van het injectiewater opgelost vervolgens op volume gebracht en door filtratie gesteriliseerd. De verkregen oplossing werd onder aseptische omstandigheden in ampulles verdeeld.

Voorbeeld XXXVI

25 Remming van lipoxygenase en cyclo-oxygenase.

In een enzymanalyse volgens de methode van G. Blackwell en R.J. Flower (Br. J. Pharmac; 63: 63P (1978)) bleken verbindingen volgens de uitvinding een IC₅₀ (μ M) voor het remmen van elk lipoxygenase en cyclo-oxygenase te hebben als vermeld in tabel A.

T A B E L A

Verbinding	IC ₅₀ (µM)	
	Cyclo-oxygenase	Lipoxygenase
van Voorbeeld I	1,7	0,4
5 van Voorbeeld II	0,8	0,7
van Voorbeeld III	0,1	0,1
van Voorbeeld IV	0,3	0,3
van Voorbeeld V	0,3	0,3
van Voorbeeld VII	>10	3
10 van Voorbeeld VIII	40	5
van Voorbeeld IX	5	>10
van Voorbeeld X	>10	>10
van Voorbeeld XI	20,2	~ 0,1
van Voorbeeld XII	0,3	0,6
15 van Voorbeeld XIII	5	10
van Voorbeeld XIV	~ 1	< 1
van Voorbeeld XV	>10	>10
van Voorbeeld XVI	2	2
van Voorbeeld XVII	0,1	0,025
20 van Voorbeeld XVIII	~ 1	< 1
van Voorbeeld XX	>100	40
van Voorbeeld XXI	~ 1	< 1
van Voorbeeld XXII	>10	9
van Voorbeeld XXIII	< 10	<< 10
25 van Voorbeeld XXIV	0,3	< 0,1
van Voorbeeld XXV	< 1	< 1

Voorbeeld XXXVII

In vivo-activiteit.

De verbinding van voorbeeld I werd als volgt beproefd: (alle re-
30 sultaten worden vermeld als ED₅₀ mg/kg na orale toediening):

T A B E L B

<u>Proef</u>	<u>Verbinding van Voorbeeld I</u>
Prostaglandine produktie (rat)	20,0
Leukocyt Migratie (rat)	20,0
5 Carrageenine Oedeem (rat)	26,0
PBQ Stuiptrekkingen (muis)	20,0

Voorbeeld XXXVIII

Locale activiteit op het oog.

De anti-inflammatoire-activiteit van de verbinding van voorbeeld I ten opzichte van rattenogen werd vergeleken met die van Dexamethason, Flurbiprofen, Indomethacin en Oxyphenbutazon. De ontstekingsreactie in deze proef ontwikkelde zich na het injecteren van gram-negatief bacterieel endotoxine in de voetzool van de rat (Rosenbaum e.a. Nature, 286, 68-613 (1980)). De ratten werden driemaal per dag uitwendig behandeld en na 24 of 48 uur werd de vasodilatatie vastgesteld met behulp van een spleet-lamp. De ratten werden gedood en het kamervocht werd door zuiging verwijderd voor het bepalen van proteïneconcentraties en het totale aantal leukocyten. De resultaten worden vermeld in tabel C als ED₅₀ (µg/oog).

T A B E L C

<u>Verbinding</u>	<u>Remming van vasodilatatie</u>	<u>Remming van leukocyt toediening</u>
20 van Voorbeeld I	5,5	2,6 ^{##}
Dexamethason	0,42	0,17
Flurbiprofeen	>10,0	2,1 [#]
Indomethacine	>10,0	>10,0
25 Oxyphenbutazon	>25,0	12,0

[#]Bij hoge doses flurbiprofeen werd dit effect omgekeerd

^{##}Bij hoge dosis (bij voorbeeld 10 µg/oog) van de verbinding van voorbeeld I werd dit effect gehandhaafd.

Voorbeeld XXXIX

Anti-spasmogene werking.

In aanwezigheid van ofindomethacine (2,8 μ -mol) produceert arachidonzuur (30-100 μ mol) een concentratie-afhankelijke samentrekking
5 van de tracheale ringen van cavia's in vitro. De concentratie van de verbinding van voorbeeld I die 50% remming van de samentrekkingsreactie op arachidonzuur (100 μ mol) geeft onder de voornoemde omstandigheden is $\sim 8 \mu$ mol.

Voorbeeld XL

10 Giftigheid.

A. Het bleek, dat de LD_{50} van de verbinding van voorbeeld I bij ratten 500 mg/kg en bij muizen 500 mg/kg was. De LD_{50} -dosis van de verbinding van voorbeeld I is derhalve voor zowel ratten als muizen ten minste 25 maal groter dan zijn therapeutische dosis.

15 B. Door de verbinding van voorbeeld I wordt de vorming van prostaglandinen in de maag niet geremd en deze verbinding is in doses tot 100 mg/kg bij ratten niet ulcerogeen.

C. Herhaalde orale toediening van de verbinding van voorbeeld I (125 mg/kg dag) aan konijnen veroorzaakte geen enkele significante hematologische
20 logische verandering.

C O N C L U S I E S

1. Farmaceutisch preparaat, omvattend een actieve component in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbare drager daarvan, met het kenmerk, dat de actieve component een verbinding is volgens formule 1, waarin Ar een monocyclische of bicyclische aromatische groep is met 5-10 ring-
5 atomen, gekozen uit koolstof en stikstof, welke aromatische groep naar keuze op elke plaats van de ring door één of meer substituenten is gesubstitueerd;

R wordt gekozen uit waterstof, alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door
10 een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl;

R^1 wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen),
15 alkenyl en alkynyl; en

R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, worden gekozen uit waterstof en alkyl;

of een zuuradditiezout daarvan.

2. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in formule 1
20 R wordt gekozen uit waterstof, alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent, gekozen uit fenyl en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl; en

R^1 wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent, gekozen uit fenyl en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl.

25 3. Preparaat volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat in formule 1 Ar wordt gekozen uit fenyl, chinolyl, naftyl en pyridyl, die elk naar keuze op elke plaats van de ring door één of meer substituenten zijn gesubstitueerd.

4. Preparaat volgens conclusie 2 of 3, met het kenmerk, dat in formule 1 Ar wordt gekozen uit een monocyclische of bicyclische aromatische
30 groep met 5-10 ringatomen, gekozen uit koolstof en stikstof, welke aromatische groep op elke plaats van de ring is gesubstitueerd door een substituent gekozen uit halogeen, alkyl (naar keuze gesubstitueerd door halogeen), carboxy, alkoxyamino (naar keuze gesubstitueerd door één of twee
35 halogeengroepen), hydroxy- en alkylsulfonyl, (waarvan de alkyleenheid naar

keuze is gesubstitueerd met halogeen).

5. Preparaat volgens conclusies 2-4, met het kenmerk, dat R wordt gekozen uit waterstof, alkyl en benzyl en R¹ wordt gekozen uit alkyl en benzyl.

5 6. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de actieve component wordt gekozen uit

- 3-methylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-ethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-propylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 10 3-butylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-benzylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- hydrochloride;
- 3-(N,N-dimethylamino)-1-(4-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(N-methyl-N-ethylamino)-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline;
- 15 3-(methylamino)-1-(4-fluorfenyl)-5-methyl-2-pyrazoline;
- 3-(benzylamino)-1-(4-broomfenyl)-4-methyl-2-pyrazoline;
- 3-(ethylamino)-1-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(tert-butylamino)-1-(3-trifluormethyl-4-broomfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(isopropylamino)-1-(5-chloor-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 20 3-(methylamino)-1-(5-broom-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-(benzylamino)-1-(5-jood-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-(allylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(cyclohexylmethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-methylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 25 3-methylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-ethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-methylamino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline;
- 3-methylamino-1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-methylamino-1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 30 3-(N,N-dimethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-ethylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline;
- 3-butylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline;
- 3-(1-fenylethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-(2-butenylamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazoline;
- 35 3-ethylamino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-benzylamino-1-(3-butylfenyl)-2-pyrazoline;
- 3-benzylamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline;

3-methylamino-1-(2-chloorfenyl)-2-pyrazoline;
3-benzylamino-1-(4-methoxyfenyl)-2-pyrazoline;
3-(4-chloorbenzylamino)-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline; en
3-(4-methoxybenzylamino)-1-(4-broom-3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

5 7. Farmaceutisch preparaat, omvattende een actieve component in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbare drager daarvoor, met het kenmerk, dat de actieve component 3-(methylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline is of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan.

8. Preparaat volgens conclusies 1-7 in de vorm van capsules, tablet-
10 ten, zetpillen, smeersels, lotions, crèmes, zalven, druppels en aerosols.

9. Preparaat volgens conclusies 1-7, met het kenmerk, dat het in een voor oftalmologische toediening geschikte vorm is.

10. Preparaat volgens conclusies 1-9, met het kenmerk, dat het in de vorm van waterige oogdruppels is.

15 11. Preparaat volgens conclusies 1-10, met het kenmerk, dat de actieve component verder in combinatie is met een andere therapeutische component, gekozen uit anti-biotica, anti-schimmel- en anti-virusmiddelen.

12. Verbinding volgens formule 1, met het kenmerk, dat Ar een monocyclische of bicyclische aromatische groep is met 5-10 ringatomen, gekozen
20 uit koolstof en stikstof, welke aromatische groep naar keuze op elke plaats van de ring door één of meer substituenten is gesubstitueerd;

R wordt gekozen uit waterstof of alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent, gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6

25 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl;

R¹ wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent, gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen) alkenyl en alkynyl; en

30 R⁴ en R⁵, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl;

of een zuuradditiezout daarvan onder voorwaarde dat, wanneer Ar niet gesubstitueerd fenyl en hetzij

(a) wanneer R methyl is, dan R¹ anders is dan methyl of

36 (b) wanneer R ethyl is, dan R¹ anders is dan zowel koolwaterstof als ethyl.

13. Verbinding volgens conclusie 12, met formule 1A, met het kenmerk,

dat Ar^1 een monocyclische, aromatische groep (anders dan fenyl) of een bicyclische aromatische groep is met 5-10 ringatomen, gekozen uit koolstof en stikstof, welke aromatische groep naar keuze op elke plaats van de ring is gesubstitueerd door een of meer substituenten;

- 5 R wordt gekozen uit waterstof, alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent, gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl;

R^1 wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent
10 gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl; en

R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.

- 15 14. Verbinding volgens conclusie 12, met formule 1B, met het kenmerk, dat Ar^2 een monocyclische, aromatische groep is gekozen uit fenyl, dat op elke plaats van de ring door een of meer substituenten kan zijn gesubstitueerd,

R wordt gekozen uit waterstof, alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een
20 substituent gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl;

R^1 wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent
gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte
25 substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl; en

R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl; alsmede zuuradditiezouten daarvan.

15. Verbinding volgens conclusie 12, met formule 1C, met het kenmerk,
30 dat Ar^3 een niet-gesubstitueerde fenylgroep is;

R wordt gekozen uit alkyl (gesubstitueerd door een substituent gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl;

- 35 R^1 wordt gekozen uit alkyl (gesubstitueerd door een substituent, gekozen uit fenyl, dat zelf op elke plaats van de ring door een geschikte substituent kan zijn gesubstitueerd en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen),

alkenyl en alkynyl; waarin R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl; alsmede de zuuradditie-zouten daarvan.

16. Verbinding volgens conclusies 12-15, met het kenmerk, dat

5 R wordt gekozen uit waterstof, alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent, gekozen uit fenyl en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen) alkenyl en alkynyl; en

R^1 wordt gekozen uit alkyl (naar keuze gesubstitueerd door een substituent, gekozen uit fenyl en cycloalkyl met 3-6 koolstofatomen), alkenyl en alkynyl,

10 17. Verbinding volgens conclusie 12, met formule 1D, met het kenmerk, dat Ar^4 een monocyclische aromatische groep is gekozen uit pyridyl, dat naar keuze op elke plaats van de ring door één of meer substituenten is gesubstitueerd, en fenyl op elke plaats van de ring gesubstitueerd door een of meer substituenten;

15 R wordt gekozen uit waterstof en alkyl (naar keuze gesubstitueerd door fenyl);

R^1 alkyl (naar keuze gesubstitueerd door fenyl) is en

R^4 en R^5 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk worden gekozen uit waterstof en alkyl;

20 alsmede zuuradditieszouten daarvan.

18. Verbinding volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat

Ar wordt gekozen uit naftyl, chinolyl en pyridyl, die elk naar keuze op elke plaats van de ring zijn gesubstitueerd door één of meer substituenten.

19. Verbinding volgens conclusies 12-17, met het kenmerk, dat de aromatische groep op elke plaats van de ring is gesubstitueerd door een substituent gekozen uit halogeen, alkyl (naar keuze gesubstitueerd door halogeen), carboxy, alkoxy, amino (naar keuze gesubstitueerd door 1 of 2 alkylgroepen), hydroxy- en alkylsulfonyl (waarvan de alkyleenheid naar keuze is gesubstitueerd door halogeen).

30 20. Verbinding volgens conclusie 27, met het kenmerk, dat

R wordt gekozen uit waterstof, alkyl en benzyl en R^1 wordt gekozen uit alkyl en benzyl.

21. Verbinding, gekozen uit:

3-methylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;

35 3-ethylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;

3-propylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;

3-butylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;

- 3-benzylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline hydrochloride;
3-(N,N-dimethylamino)-1-(4-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
3-(N-methyl-N-ethylamino)-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline;
3-(methylamino)-1-(4-fluorfenyl)-5-methyl-2-pyrazoline;
5 3-(benzylamino)-1-(4-broomfenyl)-4-methyl-2-pyrazoline;
3-(ethylamino)-1-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-2-pyrazoline;
3-(tert-butylamino)-1-(3-trifluormethyl-4-broomfenyl)-2-pyrazoline;
3-(isopropylamino)-1-(5-chloor-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-(methylamino)-1-(5-broom-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
10 3-(benzylamino)-1-(5-jood-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-(allylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
3-(cyclohexylmethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
3-methylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-methylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
15 3-ethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-methylamino-1-(3-chinolyl)-2-pyrazoline;
3-methylamino-1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
3-methylamino-1-(5-broom-6-methyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-(N,N-dimethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
20 3-ethylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline;
3-butylamino-5-methyl-1-fenyl-2-pyrazoline;
3-(1-fenylethylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
3-(2-butenylamino)-1-(2-naftyl)-2-pyrazoline;
3-ethylamino-4-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline;
25 3-benzylamino-1-(3-t-butylfenyl)-2-pyrazoline;
3-benzylamino-1-(3-carboxyfenyl)-2-pyrazoline;
3-methylamino-1-(2-chloorfenyl)-2-pyrazoline;
3-benzylamino-1-(4-methoxyfenyl)-2-pyrazoline;
3-(4-chloorbenzylamino)-1-(4-chloorfenyl)-2-pyrazoline; en
30 3-(4-methoxybenzylamino)-1-(4-broom-3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.
22. Zuuradditiezout van 3-(methylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.
23. 3-(methylamino)-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.
24. Verbinding met formule 1, volgens conclusies 20-31, ten gebruike
35 bij het voorkomen of behandelen van een medische aandoening, die is verbonden met ontstekingen.
25. Verbinding met formule 1, volgens conclusies 20-31, ten gebruike

voor het voorkomen of behandelen van een pathologisch ziektebeeld, zoals artritische aandoeningen, huidontstekingen, oogontstekingen, necrose, weefselafstoting na transplantatiechirurgie, pijn, koorts en astma.

26. Verbinding met formule 1, volgens conclusies 12-23, ten gebruike
5 als geneesmiddel voor het remmen van de lipoxigenase of cyclo-oxygenase-reactieketens van het arachidonzuur-metabolisme.

27. 3-methylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline ten gebruike voor de voorkoming of behandeling van oogontstekingen.

28. Werkwijze ter bereiding van een verbinding volgens formule 1,
10 zoals gedefinieerd in conclusie 12, met het kenmerk, dat de werkwijze wordt gekozen uit:

(a) cyclisering en verwijdering van water uit de verbinding volgens formule 2, waarin R , R^1 , R^4 , R^5 en Ar de betekenissen van formule 1 hebben;

15 (b) reactie van een verbinding volgens formule 5 met R^8Y , waarin Ar , R^4 en R^5 de betekenissen van formule 1 hebben; Y een alkalimetaal- of aardalkalimetaalhalogenide is en $-CR^6R^7R^8$ is als gedefinieerd in formule 1;

(c) reductie van een verbinding volgens formule 5, waarin Ar , R^4
20 en R^5 de betekenissen van formule 1 hebben; en $-CHR^6R^7R^1$ als gedefinieerd in formule 1 is;

(d) reductie van een verbinding volgens formule 6, waarin Ar , R^4 en R^5 de betekenissen van formule 1 hebben; het hetzij $CH_2R^9R^1$ is als gedefinieerd in formule 1 of wanneer R^1 methyl is R^9 alkoxy is;

25 waarbij elke aldus bereide verbinding volgens formule 1 naar keuze in een andere verbinding volgens formule 1 kan worden omgezet.

29. Werkwijze volgens conclusie 28 (d), met het kenmerk, dat de verbinding volgens formule 6 wordt gereduceerd met lithiualuminiumhydride.

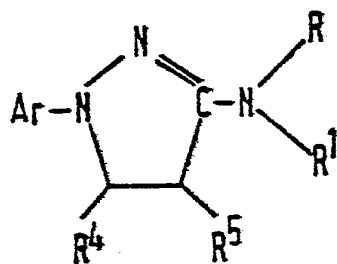
30. Werkwijze volgens conclusie 28 (d) of conclusie 29, met het ken-
30 merk, dat 3-formamido-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline wordt gereduceerd ter bereiding van 3-methylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-pyrazoline.

31. Verbinding volgens formule 2, met het kenmerk, dat R , R^1 , R^4 , R^5 en Ar de betekenissen van formule 1 en conclusie 1 hebben.

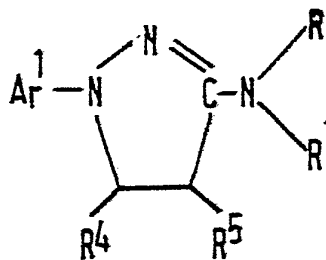
35 32. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met formule 2, volgens conclusie 31, met het kenmerk, dat de overeenkomstige verbinding volgens formule 3 in reactie wordt gebracht met de overeenkomstige verbinding volgens formule 4, waarin Ar , R , R^1 , R^4 en R^5 de betekenissen van formule 2 hebben.

8105652

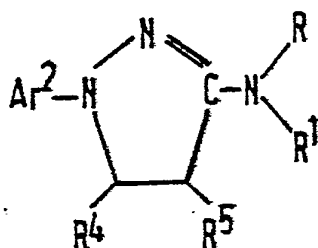
1



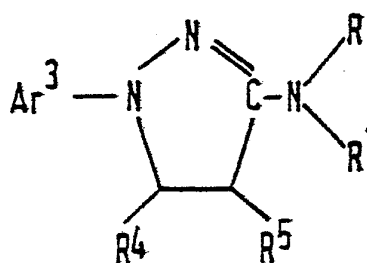
1a



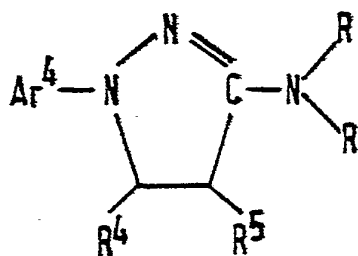
1b



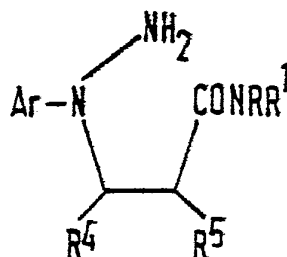
1c



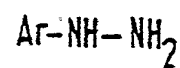
1d



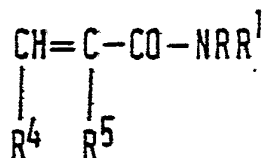
2



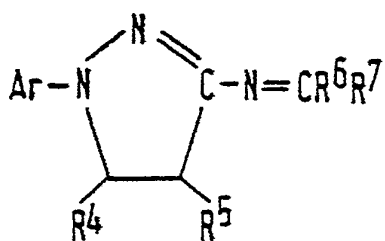
3



4



5



6

