

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 23367

(54) Dérivés de la pyrazoline, leur préparation et médicaments contenant ces substances.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 231/38; A 61 K 31/415.

(22) Date de dépôt..... 15 décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 16 décembre 1980, n° 8040172; EUA, 21 avril 1981, n° 256072.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 24 du 18-6-1982.

(71) Déposant : Société dite : THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, société de droit britannique, résidant en Grande-Bretagne.

(72) Invention de : Frederick Charles Copp, Albert Gordon Caldwell et David Collard.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

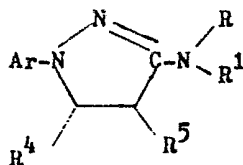
(74) Mandataire : Cabinet Armengaud Jeune, Casanova et Lepeudry,
23, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

La présente invention concerne des compositions comprenant des composés hétérocycliques, leur préparation et leur emploi en médecine humaine ou vétérinaire pour le traitement de mammifères, par exemple comme agents anti-inflammatoires ou anti-allergiques ou pour empêcher le rejet de tissus, ainsi que certains composés hétérocycliques nouveaux et leur préparation.

Dans leurs études sur la réaction de sels de diazonium avec des 1-aryl-2-pyrazolines, Duffin et Kendall (J. Chem. Soc., (1954), 408-415) ont obtenu la 3-éthylamino-1-phényl-2-pyrazoline (pages 409 et 413) dans des essais en vue d'identifier le produit d'une réaction précédente. Or, la présente demanderesse a trouvé que les composés voisins de formule I ci-après inhibent in vitro les processus du métabolisme de l'acide arachidonique aussi bien par la lipoxgénase que par la cyclo-oxygénase, et que ces composés sont intéressants comme agents anti-inflammatoires ou anti-allergiques, ou pour prévenir le rejet de tissus et autres états qui sont allégés par l'inhibition de l'oxygénation de l'acide arachidonique.

La présente invention a ainsi pour objet des composés hétérocycliques de formule I, ainsi que leurs sels d'addition d'acides :

25



(I)

30 dans laquelle

Ar est un radical aromatique monocyclique ou bicyclique pouvant avoir 5 à 10 atomes dans le cycle, choisis parmi le carbone et l'azote, et pouvant avoir éventuellement un ou plusieurs substituants à des positions quelconques du cycle;

35

R est choisi parmi l'hydrogène, un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant être lui-même

substitué en une position quelconque du cycle par un substituant approprié, ou par un cyclo-alkyle en C_3-C_6), un alcényle et un alcynyle;

R^1 est choisi parmi un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant être lui-même substitué en une position quelconque du cycle par un substituant approprié, ou par un cyclo-alkyle en C_3 à C_6), un alcényle et un alcynyle; et

R^4 et R^5 , qui peuvent être identiques ou différents l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle.

Ces composés de formule I offrent de nombreux avantages, dans leur activité anti-inflammatoire et certaines activités voisines, par rapport aux composés anti-inflammatoires connus jusqu'à présent. Comme ils inhibent le processus du métabolisme de l'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase, ils ont certaines des propriétés des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdines (ou du genre de l'aspirine), telles que : diminution des érythèmes, des oedèmes et des douleurs liées aux prostaglandines, entraînant ainsi un bon soulagement des symptômes. Toutefois, les médicaments du genre de l'aspirine n'ont pas d'action contre les aspects des maladies inflammatoires chroniques impliquant les leucocytes (à médiation leucocytaire).

Les corticostéroïdes anti-inflammatoires inhibent indirectement la formation à la fois de prostaglandines et de leucotriènes, ce qui pourrait en partie expliquer leurs excellents effets thérapeutiques. Mais le traitement par des stéroïdes est lié à de sérieux effets secondaires, locaux ou généraux, et leur administration prolongée est contre-indiquée dans de nombreux états inflammatoires.

La présente invention satisfait donc le besoin d'une substance non stéroïdienne inhibant la synthèse de leucotriènes et de prostaglandines, et n'ayant pas la toxicité des stéroïdes, et de plus, elle apporte des composés qui, tout en inhibant les deux processus du métabolisme de l'acide arachidonique, se montrent sélectifs en inhibant d'avantage le processus par la lipoxygénase que celui par la cyclo-oxygénase (voir le tableau 1 ci-après). Elle apporte en outre des composés qui sont plus stables chimiquement,

et qui ont un spectre thérapeutique plus large, que les agents anti-inflammatoires apparentés.

A propos de la formule I précédente, et dans toute la présente description, les groupes alkyles, alcényles et alcynyles ont chacun de 1 à 6 atomes de carbone.

Des exemples de radicaux aromatiques comprennent les radicaux phényle, naphthyle, quinoléyle et pyridyle, mais particulièrement préférables sont les radicaux phényle et pyridyle, notamment 2-pyridyle et 4-pyridyle. Le cycle aromatique aura de préférence des substituants, dont des exemples appropriés sont les halogènes, des alkyles (pouvant être éventuellement eux-mêmes halogénés), les groupes carboxy, alcoxy, amino pouvant lui-même porter facultativement 1 ou 2 alkyles, hydroxy et alkylsulfonyles dont la partie alkylique peut elle-même le cas échéant être halogénée. Mais des exemples de substituants particulièrement intéressants du radical Ar sont les halogènes, c'est-à-dire fluor, chlore, brome et iode, ainsi que les groupes tert-butyle et trifluorométhyle. Si Ar est un radical phényle, les positions du cycle préférables pour tous substituants sont les positions 2, 3, 4, 3,4 et 2,6, et Ar peut être par exemple le radical 3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-fluorophényle, 4-chlorophényle, 4-bromophényle, 3-trifluorométhyl-4-fluorophényle, 3-trifluorométhyl-4-chlorophényle ou 3-trifluorométhyl-4-bromophényle. Si Ar est un radical pyridyle, les positions préférées pour un substituant quelconque sont les positions 5 et 6, et dans ce cas Ar peut être par exemple le radical 5-chloro-2-pyridyle, 5-bromo-2-pyridyle ou 5-iodo-2-pyridyle.

De préférence, R^4 et R^5 seront choisis parmi l'hydrogène et le groupe méthyle, R^1 sera un alkyle ou un benzyle, et R l'hydrogène, un alkyle ou un benzyle, en particulier l'hydrogène ou un alkyle. On donne par exemple une préférence particulière aux composés dans lesquels R est l'hydrogène et R^1 un alkyle tel qu'un méthyle, mais R ou R^1 peut être aussi un groupe 1-phényléthyle ou benzyle avec l'un des substituants qui ont été indiqués ci-dessus dans les exemples de radicaux aromatiques, de préférence le

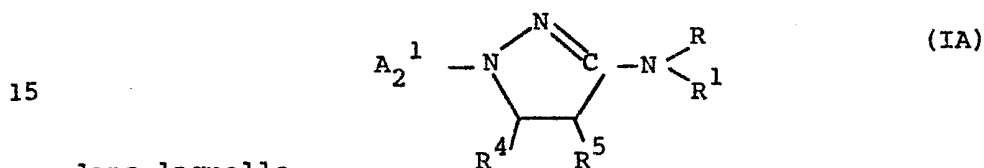
chlore ou le groupe méthoxy.

Des exemples de composés de formule I sont les suivants :

- 3-(méthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 5 3-(éthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(n-propylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(iso-propylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(n-butylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(sec-butylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 10 3-(tert-butylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(benzylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(N,N-diméthylamino)-1-(4-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(N-méthyl-N-éthylamino)-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline;
- 3-(méthylamino)-1-(4-fluorophényl)-5-méthyl-2-pyrazoline;
- 15 3-(benzylamino)-1-(4-bromophényl)-4-méthyl-2-pyrazoline;
- 3-(éthylamino)-1-(3-trifluorométhyl-4-fluorophényl)-2-pyrazoline;
- 3-(tert-butylamino)-1-(3-trifluorométhyl-4-bromophényl)-2-pyrazoline;
- 3-(iso-propylamino)-1-(5-chloro-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 20 3-(méthylamino)-1-(5-bromo-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-(benzylamino)-1-(5-iodo-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-(allylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(cyclohexylméthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 25 3-méthylamino-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-méthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-éthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-méthylamino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline;
- 3-méthylamino-1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 30 3-méthylamino-1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
- 3-(N,N-diméthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-éthylamino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline;
- 35 3-butylamino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline;
- 3-(1-phényléthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(2-buténylamino)-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline;
- 3-éthylamino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;

- 3-benzylamino-1-(3-t-butylphényl)-2-pyrazoline;
 3-benzylamino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline;
 3-méthylamino-1-(2-chlorophényl)-2-pyrazoline;
 3-benzylamino-1-(4-méthoxyphényl)-2-pyrazoline;
 5 3-(4-chlorobenzylamino)-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline; et
 3-(4-méthoxybenzylamino)-1-(4-bromo-3-trifluorométhylphényl)-
 2-pyrazoline.

Une sous-classe nouvelle de composés de
 10 formule I est constituée par ceux de formule IA:

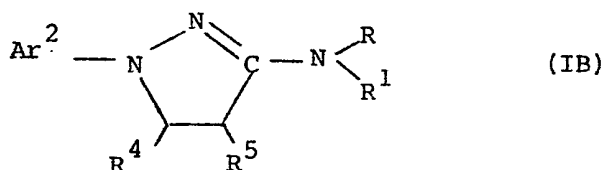


dans laquelle

- Ar¹ est un radical aromatique monocyclique (autre que le
 radical phényle) ou un radical aromatique bicyclique,
 20 ayant de 5 à 10 atomes dans le cycle, choisis parmi
 le carbone et l'azote, radical qui peut avoir facult-
 ativement en des positions quelconques du cycle 1
 ou plusieurs substituants;
 R est l'hydrogène, un alkyle (éventuellement substitué
 25 par un phényle pouvant avoir lui-même les substituants
 qui ont été indiqués dans la définition de la formule I,
 ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou
 un alcynyle;
 R¹ est un alkyle (éventuellement substitué par un phény-
 30 le pouvant lui-même avoir les substituants indiqués
 dans la définition de la formule I, ou par un cyclo-
 alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un alcynyle; et
 R⁴ et R⁵, qui peuvent être identiques ou différents l'un
 de l'autre, sont chacun l'hydrogène ou un alkyle;
 35 cette nouvelle sous-classe comprenant aussi les sels d'addi-
 tion d'acides de ces composés.

Une autre nouvelle sous-classe de composés
 de formule I est constituée par ceux de formule IB:

5



10 dans laquelle

Ar^2 est un radical phényle avec 1 ou plusieurs substituants à des positions quelconques;

R est l'hydrogène, un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant lui-même avoir les substituants qui ont été indiqués dans la définition de la formule I, ou par un cyclo-alkyle en C_3-C_6), un alcényle ou un alcynyle;

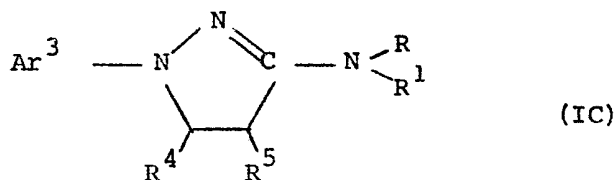
R^1 est un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant lui-même avoir les substituants indiqués dans la définition de la formule I, ou par un cyclo-alkyle en C_3 à C_6), un alcényle ou un alcynyle; et

R^4 et R^5 , identiques ou différents l'un de l'autre, sont chacun l'hydrogène ou un alkyle;

cette nouvelle sous-classe comprenant aussi les sels d'addition d'acides de ces composés.

Une autre nouvelle sous-classe encore de composés de formule I est constituée par ceux de formule IC:

30



35 dans laquelle

Ar^3 est un phényle sans substituants;

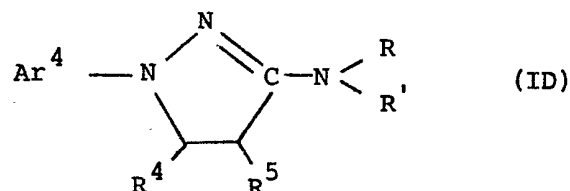
R est un alkyle (substitué par un phényle pouvant lui-même avoir les substituants indiqués dans la

définition de la formule I, ou par un cyclo-alkyle en C₃ à C₆), un alcényle ou un alcynyle;
 R¹ est un alkyle (substitué par un phényle pouvant lui-même avoir les substituants indiqués dans la
 5 définition de la formule I, ou par un cyclo-alkyle en C₃ à C₆), un alcényle ou un alcynyle; et
 R⁴ et R⁵, identiques ou différents, sont chacun l'hydrogène ou un alkyle;
 cette nouvelle sous-classe comprenant également les sels
 10 d'addition d'acides de ces composés.

Parmi les composés de formules IA, IB et IC, on donne la préférence à ceux dans lesquels R et R¹ ne sont ni l'un ni l'autre un alkyle (substitué par un phényle lui-même substitué), composés qui sont définis ici
 15 comme répondant aux formules IE, IF et IG respectivement.

Toutefois, une sous-classe préférée de composés de formule I, dans les sous-classes de formules IA ou IE et IB ou IF ci-dessus définies, comprend les composés de formule ID:

20



25 dans laquelle

R⁴ est un radical pyridyle pouvant avoir facultativement 1 ou plusieurs substituants en des positions quelconques du cycle; ou bien un phényle pouvant également avoir un ou plusieurs substituants en des positions
 30 quelconques du cycle;

R est l'hydrogène ou un alkyle éventuellement substitué par un phényle;

R' un alkyle éventuellement substitué par un phényle; et

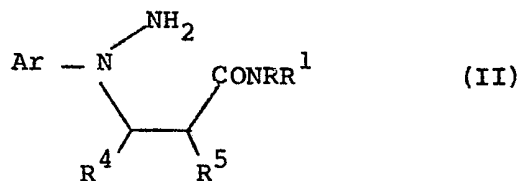
R⁴ et R⁵, identiques ou différents l'un de l'autre, sont
 35 chacun l'hydrogène ou un alkyle;

cette sous-classe préférée comprenant également les sels d'addition d'acides de ces composés.

Pour leur utilisation en médecine, les sels d'addition d'acides des composés de formule I doivent être des sels acceptables à la fois du point de vue pharmacologique et du point de vue pharmaceutique, mais des sels non acceptables, qui peuvent servir à préparer facilement les bases des sels acceptables, font également partie de l'invention. Les sels acceptables peuvent être des sels d'acides organiques, en particulier d'acides dicarboxyliques, et des sels pharmacologiquement et pharmaceutiquement acceptables comprennent ceux des acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, oxalique, fumarique, maléique, glycolique, salicylique, succinique, toluène-p-sulfonique, tartrique, acétique, citrique, méthane-sulfonique, formique, benzoïque, malonique, naphthalène-2-sulfonique et benzène-sulfonique.

Les composés de formule I peuvent être préparés par toute méthode analogue aux méthodes connues, par exemple par la méthode de G.F. Duffin et J.D. Kendall décrite dans la publication J. Chem. Soc. (1954), 408-415, mais d'autres méthodes sont les suivantes :

- (1) On cyclise, avec élimination d'une molécule d'eau, un composé de formule II, et le cas échéant on transforme le composé ainsi obtenu en un autre composé quelconque voulu de formule I:



un agent approprié pour cette réaction étant par exemple l'oxychlorure de phosphore (POCl_3).

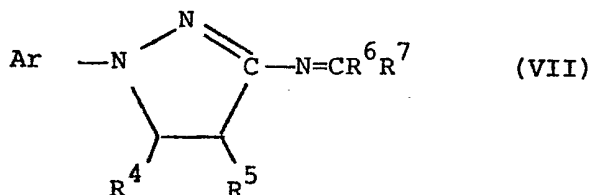
Le composé de formule II ci-dessus peut lui-même être obtenu par réaction du composé correspondant de formule III avec le composé correspondant de formule IV:



Il est préférable ici que R ne soit pas l'hydrogène, ou bien, si R est l'hydrogène, qu'il ait un empêchement stérique dû à la présence du radical R^1 , lequel sera par conséquent un groupe tel que le groupe tert-butyle.

- 5 (2) Une autre méthode, si, dans la formule I, R est l'hydrogène et R^1 n'est pas un groupe ayant un atome hydrogène acétylénique terminal, comprend la réaction d'un composé de formule VII avec un composé R^8Y :

10

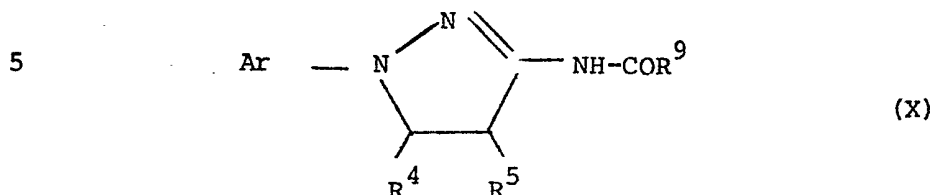


- 15 Y étant un halogénure de métal alcalin ou alcalino-terreux; et $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$ est le radical R^1 défini pour la formule I. Par exemple, R^8Y peut être un halogénure d'alkyl-métal alcalino-terreux tel qu'un réactif de Grignard, par exemple l'iodure de méthyl-magnésium; ou bien un alkyl-métal alca-
20 lin comme le butyl-lithium. Par exemple, une méthode de préparation d'un composé de formule I dans lequel R^1 est le groupe isopropyle consiste à faire réagir avec l'iodure de méthyl-magnésium un composé de formule VII dans lequel R^6 est l'hydrogène et R^7 un méthyle. De préférence, Ar n'aura
25 pas de groupe carboxy.

- (3) Une autre méthode, dans le cas où R est l'hydrogène, comprend la réduction d'un composé de formule VII, $-\text{CHR}^6\text{R}^7$ étant le radical R^1 défini pour la formule I. Les spécialistes connaissent pour cela des réducteurs appropriés, qui
30 comprennent le borohydrure de sodium ou un autre agent réducteur à base de métal tel que le cyano-borohydrure de sodium; ou bien, si le radical R^1 ne comporte pas une liaison $-\text{C}=\text{C}$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$, on peut opérer une réduction catalytique, par exemple avec du platine ou du palladium sur charbon; ou,
35 si Ar est halogéné, on peut réduire avec le borohydrure de sodium.

- (4) Une autre méthode encore, si, dans la formule I, R est l'hydrogène et R^1 comprend un groupe méthylène contigu à

l'atome d'azote et de préférence pas de groupe alcynyle, comprend la réduction d'un composé de formule X:



10 ou bien $-\text{CH}_2\text{R}^9$ étant le radical R^1 défini pour la formule I (par exemple, si R^1 est un méthyle, R^9 est l'hydrogène, ou si R^1 est un éthyle, R^9 est un méthyle), ou bien, si R^1 est un méthyle, R^9 pouvant être un alcoxy, par exemple un groupe éthoxy. Des agents réducteurs appropriés pour
15 cette réduction sont connus, comprenant le diborane et l'hydruure de lithium-aluminium.

Les composés de formule I peuvent être donnés pour soulager l'arthrite rhumatoïde, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, l'arthrite goutteuse et autres
20 états arthritiques, les inflammations articulaires, l'eczéma, et autres inflammations cutanées, les inflammations de l'oeil comprenant la conjonctivite, la fièvre et autres états liés à une inflammation et à des douleurs, les autres états liés à une inflammation incluant la diminution des
25 nécroses tissulaires dans une inflammation chronique, l'inhibition du rejet de tissus à la suite de greffes et la rectocolite ulcéro-hémorragique.

Les présents composés peuvent aussi être donnés pour le traitement ou la prophylaxie d'états aller-
30 giques et autres états inflammatoires causés par la voie aérienne, tels que l'asthme, l'asthme d'origine non allergique et la bronchite, ainsi que comme agents spasmolytiques.

La quantité d'un composé de formule I (appelé ci-après ingrédients actif) nécessaire pour un bon
35 effet thérapeutique dépend naturellement du composé particulier donné, ainsi que de la voie d'administration et du sujet à traiter, mais une dose appropriée pour un mammifère souffrant d'un état inflammatoire, douloureux ou pyrétique

tel qu'indiqué précédemment sera de 0,5 à 500 mg de base par kilogramme de poids corporel, de préférence de 0,5 à 50 mg/kg et par exemple de 5 à 25 mg/kg, donnée deux ou trois fois par jour.

5 Dans le cas du traitement ou de prophylaxie d'états inflammatoires causés par la voie aérienne, une dose anti-asthmatique appropriée est de 1 mg à 10 mg de base par kilogramme de poids corporel, de préférence de 1 à 5 mg/kg, par exemple de 1 à 2 mg/KG.

10 §'il est possible d'administrer l'ingrédient actif seul, il est préférable de le mettre en une formule pharmaceutique, dont il peut constituer 0,1 à 99,9% en poids, et avantageusement des doses unitaires (unités de prise) d'une formule contiendront de 0,1 à 1 mg d'ingrédient
15 actif. Pour une administration locale, l'ingrédient actif constituera de préférence 1 à 2% du poids de la formule, mais il peut en constituer jusqu'à 10%. Des formules appropriées pour l'administration nasale ou buccale (par exemple les formules pulvérulentes auto-propulsives qui sont décrites ci-après) peuvent comprendre de 0,1 à 20% en poids
20 de l'ingrédient actif, par exemple environ 2% en poids.

Les présentes formules, aussi bien pour la médecine vétérinaire que pour la médecine humaine, comprennent l'ingrédient actif associé à un véhicule pharmaceutique, avec le cas échéant un ou plusieurs autres ingrédients
25 thérapeutiques, en entendant par véhicule pharmaceutique, ou véhicule pharmaceutiquement acceptable, le fait que le véhicule est compatible avec les autres ingrédients de la formule et sans nocivité pour le receveur.

30 Les formules comprennent les formes appropriées pour une administration orale, ophtalmique, rectale, parentérale (comprenant les voies sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse), intra-articulaire, locale, nasale ou bucale.

35 Ces formules peuvent être avantageusement présentées en unités de prise et préparées par les méthodes bien connues de la pharmacie gélénique, consistant à associer l'ingrédient actif avec le véhicule formé d'un ou de

plusieurs ingrédients auxiliaires. Elles peuvent être en général obtenues par un mélange intime et homogène de l'ingrédient actif avec un véhicule liquide ou un véhicule solide finement divisé ou les deux à la fois, puis, 5 éventuellement, on donne au mélange la forme voulue.

Les présentes formules pour l'administration orale peuvent être sous forme d'unités de prise telles que capsules, cachets, comprimés ou pastilles, contenant chacune une quantité déterminée de l'ingrédient actif; sous 10 forme de poudre ou de granules; de solutions ou de suspensions dans un liquide aqueux ou non aqueux; ou encore sous la forme d'une émulsion huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile, et l'ingrédient actif peut être aussi sous la forme d'un bol ou grosse pilule, d'un électuaire ou d'une pâte.

15 On peut préparer les comprimés en comprimant ou en moulant l'ingrédient actif, éventuellement avec un ou plusieurs ingrédients auxiliaires, par compression dans une machine appropriée, l'ingrédient actif étant sous une forme fluente, par exemple en poudre ou en granules, éventuellement en mélange avec un liant, un lubrifiant, un 20 diluant inerte, un surfactif ou un dispersant, ou par moulage dans une machine appropriée d'un mélange d'ingrédient actif en poudre et d'un véhicule approprié humidifié avec un diluant liquide inerte.

25 Les formules pour l'administration rectale peuvent être des suppositoires comprenant l'ingrédient actif avec un véhicule comme le beurre de cacao, ou bien sous forme de lavements.

Les formules pour l'administration parentérale comprennent avantageusement une préparation aqueuse 30 stérile de l'ingrédient actif, de préférence rendue isotonique avec le sang du receveur.

Les formules pour l'administration intra-articulaire peuvent être des préparations aqueuses stériles de l'ingrédient actif, lequel peut être à l'état micro- 35 cristallin, par exemple une suspension aqueuse microcristalline, et pour cette administration intra-articulaire, ainsi que pour l'administration ophtalmique, on peut aussi

utiliser pour présenter l'ingrédient actif des formules liposomiques ou des systèmes de polymères biodégradables.

Les formules pour l'administration locale comprendront des préparations liquides ou semi-liquides telle
5 que liniments, lotions, et applications; émulsions huile-
dans-l'eau ou eau-dans-l'huile, par exemple crèmes, on-
guents et pommades ou pâtes; ou des solutions ou suspensions
à utiliser par exemple en gouttes. Par exemple, pour une
administration ophtalmique, l'ingrédient actif peut être
10 présenté sous la forme d'un collyre aqueux, par exemple en
solution à une concentration de 0,1 à 1%.

Les formules pour l'administration nasale ou buccale comprennent des poudres, formules auto-propulsives
et à pulvériser, par exemple aérosols et produits à atomi-
15 ser, et lorsqu'elles sont dispersées, ces formules seront
de préférence en particules de 10 à 200 μ .

De telles formules seront de préférence sous la forme d'une poudre finement broyée pour l'adminis-
tration pulmonaire avec un dispositif pour l'inhalation de
20 poudres, ou de formules auto-propulsives pour l'apport de
poudres, l'ingrédient actif, à l'état de poudre finement
broyée, pouvant constituer jusqu'à 99,9% en poids de la
formule. Dans le cas d'une solution auto-propulsive ou
d'une formule à pulvériser, l'effet peut être obtenu soit
25 par le choix d'un clapet ayant les caractéristiques de
pulvérisation voulues (c'est-à-dire pouvant donner des par-
ticules de dimension voulue), ou bien par la mise de l'ingré-
dient actif à l'état de poudre en suspension, en particu-
les de dimension voulue. Ainsi la formule, au lieu de passer
30 dans les poumons, est en grande partie retenue dans la cavi-
té nasale. Ces formules auto-propulsives peuvent donner des
poudres ou des gouttelettes d'une solution ou d'une suspen-
sion de l'ingrédient actif.

Les formules auto-propulsives donnant des
35 poudres comprennent de préférence des particules dispersées
de l'ingrédient actif solide avec un liquide propulseur
ayant un point d'ébullition inférieur à 18°C à la pression
atmosphérique, liquide qui peut être tout propulseur connu

pour les administrations médicales et qui peut comprendre un ou plusieurs hydrocarbures alkyliques inférieurs éventuellement halogénés ou leurs mélanges, les hydrocarbures alkyliques inférieurs chlorés et fluorés étant spécialement 5 préférables. En général, le propulseur constituera 50 à 99,9% en poids de la formule et l'ingrédient actif 0,1 à 20%, par exemple de l'ordre de 2%.

Le véhicule pharmaceutique de telles formules auto-propulsives peut inclure d'autres constituants avec le 10 propulseur, en particulier un agent surfactif ou un diluant solide ou les deux. La présence d'un surfactif est souhaitable car elle empêche les particules de l'ingrédient actif de s'agglomérer et les maintient en suspension, et particulièrement intéressants sont des surfactifs liquides non 15 ioniques et des surfactifs solides anioniques ou leurs mélanges. Des surfactifs liquides non ioniques appropriés sont ceux ayant un indice d'amphipathie (équilibre hydrophile-lipophile ou HLB, voir Journal of the Society of Cosmetic Chemists Vol. 1 pages 311-326 (1949)) inférieur 20 à 10, et notamment des esters ou esters partiels d'acides gras et de poly-alcools aliphatiques, par exemple le mono-oléate et le tri-oléate de sorbitanne, que l'on trouve dans le commerce sous les noms de marque respectifs "Span 80" "et Span 85", et le surfactif liquide non ionique peut 25 constituer de 0,01 à 20% en poids de la formule, bien qu'il soit préférable que sa proportion reste inférieure à 1% en poids. Des surfactifs solides anioniques appropriés comprennent des sels de métaux alcalins, d'ammonium ou d'amines, de sulfosuccinates de dialkyles en C_4 à C_{12} , ou d'acides 30 des alkylbenzène-sulfoniques dont l'alkyle peut avoir de 8 à 14 atomes de carbone, et le surfactif solide anionique peut constituer de 0,01 à 20% du poids de la formule, bien qu'il soit préférable que sa proportion reste inférieure à 1% en poids. On peut avantageusement ajouter des diluants solides 35 à de telles formules auto-propulsives si la densité de l'ingrédient actif diffère notablement de celle du propulseur, diluants qui facilitent aussi le maintien en suspension de l'ingrédient actif, et qui seront sous forme de fines poudres, de préférence en grains d'une dimension du même ordre que

celle des particules de l'ingrédient actif. Des diluants solides appropriés comprennent le chlorure de sodium, le sulfate de sodium et les sucres.

Dans des formules auto-propulsives, l'ingrédient actif peut être aussi en solution, par exemple avec un propulseur et un co-solvant, et avantageusement un stabilisant anti-oxydant, le propulseur étant l'un de ceux ci-dessus indiqués, tandis que les co-solvants sont choisis pour leur solubilité dans le propulseur, leur pouvoir de dissoudre l'ingrédient actif et le plus bas point d'ébullition compatible avec ces propriétés. Des co-solvants appropriés sont des alcanols inférieurs et éthers ou leurs mélanges, et le co-solvant peut constituer 5 à 40% en poids de la formule, mais de préférence moins de 20%. Des anti-oxydants peuvent être ajoutés à de telles formules pour empêcher l'ingrédient actif de se dégrader, ce seront avantageusement des ascorbates ou des bisulfites de métaux alcalins, et de préférence ils pourront constituer jusqu'à 0,25% du poids de la formule.

On peut préparer de telles formules auto-propulsives par toute méthode connue, par exemple en mélangeant avec tous autres constituants d'un véhicule pharmaceutique l'ingrédient actif en particules ci-dessus définies en suspension dans un liquide approprié ou en solution jusqu'à 20% en poids par volume dans un co-solvant acceptable, selon le cas. On refroidit ensuite le mélange que l'on met dans un récipient refroidi, on ajoute le propulseur liquide et on scelle le récipient. On peut aussi mélanger l'ingrédient actif en particules ci-dessus définies ou en solutions dans de l'alcool ou de l'eau à une concentration de 2 à 20% en poids par volume, selon le cas, avec les constituants du véhicule pharmaceutique autres que le propulseur, puis on met le mélange, éventuellement avec un peu du propulseur, dans un récipient, et on y injecte le propulseur sous pression à la température ambiante par un clapet faisant partie du récipient et permettant de régler la sortie de la formule. Il est bon de purger le récipient de son air à un stade commode de la préparation de la formule auto-

propulsive.

Un récipient approprié pour une formule auto-propulsive est un récipient en aluminium, acier spécial ou verre renforcé, avec un clapet manuel devant naturellement avoir les caractéristiques de pulvérisation voulues, et qui avantageusement permettra de donner une quantité déterminée de la formule à chaque manipulation du clapet, par exemple environ 50 à 100 microlitres à chaque fois.

10 Les présentes formules peuvent être aussi sous formes de solutions aqueuses ou de solutions alcooliques diluées, éventuellement stériles, de l'ingrédient actif, dans un nébuliseur ou un atomiseur dans lequel un courant d'air accéléré permet de produire un fin brouillard de
15 petites gouttelettes de la solution. De telles formules contiennent ordinairement un parfum ou aromatisant, par exemple de la saccharine sodique, et une huile ou essence volatile, et l'on peut aussi leur ajouter un agent de tamponnage comme le métabisulfite de sodium, ainsi qu'un sur-
20 factif, la formule devant aussi contenir un agent de conservation, par exemple l'hydroxy benzoate de méthyle.

D'autres formules pour l'administration nasale comprennent une poudre grossière en grains de 200 à 500 microns, qui est administrée par une inhalation rapide
25 par la voie nasale, d'un récipient de la poudre maintenu près du nez.

En plus des ingrédients indiqués, les formules selon cette invention peuvent comprendre un ou plusieurs ingrédients supplémentaires tels que diluants, tam-
30 pons, parfums, liants, surfactifs, épaississants, lubrifiants, agents de conservation (y compris anti-oxydants), par exemple l'hydroxy benzoate de méthyle, émulsionnants etc..

D'autres ingrédients thérapeutiques éventuellement ajoutés peuvent être des anti-biotiques, des agents
35 anti-fongiques et des agents anti-viraux.

Ainsi, la présente invention comprend:

a) un nouveau composé de formule I ou un sel d'addition d'acide de ce composé;

- b) une méthode de préparation du composé de formule I;
- c) une formule pharmaceutique comprenant, avec un véhicule pharmaceutique, une proportion d'un composé de formule I, ou d'un sel de celui-ci pharmaceutiquement acceptable, proportion non toxique et efficace pour inhiber l'oxygénation de l'acide arachidonique;
- d) une méthode de préparation de telles formules;
- e) une méthode pour la prophylaxie ou le traitement d'états inflammatoires chez des mammifères, y compris l'homme, consistant à administrer une quantité anti-inflammatoire non toxique d'un composé de formule I;
- f) une méthode pour la prophylaxie ou le traitement de douleurs chez des mammifères, y compris l'homme, consistant à administrer une quantité analgésique non toxique d'un composé de formule I;
- g) une méthode pour la prophylaxie ou le traitement de la fièvre chez des mammifères, y compris l'homme, consistant à administrer une quantité anti-pyrétique non toxique d'un composé de formule I;
- h) une méthode pour la prophylaxie ou le traitement de l'asthme chez des mammifères, y compris l'homme, consistant à administrer une quantité anti-asthmatisque non toxique d'un composé de formule I;
- i) une méthode pour inhiber les processus du métabolisme de l'acide arachidonique par la lipoxigénase ou la cyclo-oxygénase, consistant à administrer une quantité inhibitrice non toxique d'un composé de formule I ou d'un sel d'addition de celui-ci pharmaceutiquement acceptable;
- j) l'emploi des composés de formule I en médecine pour inhiber les voies du métabolisme de l'acide arachidonique par la lipoxigénase ou la cyclo-oxygénase.

Les exemples qui suivent sont donnés pour illustrer la présente invention, dont ils ne limitent aucunement la portée, exemples dans lesquels toutes les températures sont données en degrés Celsius.

Exemple 1Préparation de la 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline

On met en agitation 2,4 g de 3-formamido-
5 1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline avec 60 ml d'éther diéthylique anhydre pour former une suspension que l'on ajoute peu à peu à une suspension agitée, refroidie par de la glace, de 1 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 75 ml d'éther diéthylique anhydre, sous une atmosphère
10 d'azote, addition qui est effectuée en 20 minutes environ sous une agitation énergique. On continue ensuite d'agiter le mélange réactionnel pendant encore 15 minutes puis on le décompose lentement et avec précaution en lui ajoutant 30 ml d'eau. On sépare la couche éthérée par décantation
15 de la boue aqueuse qui est lavée deux fois avec de l'éther diéthylique, on sèche sur du carbonate de potassium les solutions éthérées réunies, on filtre et on évapore, ce qui laisse la 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline que l'on triture avec du benzène et que l'on
20 recristallise dans de l'éther de pétrole, ce qui donne 1,8 g de substance cristallisée incolore fondant à 93,1°. On recristallise le chlorhydrate par précipitation à partir de méthanol avec de l'éther et de l'éther de pétrole; P.F. 206-207°.

25 Exemple 2Préparation de la 3-éthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline

Par une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1, on réduit la 3-acétamido-1-(3-trifluorométhyl-
30 phényl)-2-pyrazoline avec l'hydrure de lithium-aluminium, dans du tétrahydrofurane à la place d'éther diéthylique, et on recristallise dans de l'isopropanol et de l'éther diéthylique le chlorhydrate de 3-éthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline; P.F. 171,5°.

35 Exemple 3Préparation de la 3-propylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline

On prépare la 3-propionamido-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline à partir d'anhydride propionique et de 3-amino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline dans du chloroforme au reflux et on la cristallise dans du méthanol, P.F. 75,2°, puis on la réduit avec l'hydru-
5 lithium-aluminium dans de l'éther diéthylique par la méthode décrite à l'exemple 1, ce qui donne le composé cherché que l'on recristallise à l'état de chlorhydrate; P.F. 151,2°.

10 Exemple 4

Préparation de la 3-butylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline

On l'obtient par la méthode de l'exemple 3 en réduisant avec l'hydru-
15 lithium-aluminium la 3-butylamido-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline, sous la forme d'une matière gommeuse (2,4 g) que l'on recristallise à l'état de chlorhydrate, P.F. 173,4° (rendement 1,65 g).

Exemple 5

20 Préparation du chlorhydrate de 3-benzylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline

On dissout 460 mg de 3-amino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline et 220 mg benzaldéhyde dans 2 ml d'éthanol, on chauffe la solution au reflux pendant 2
25 heures et par refroidissement il se sépare la 3-benzylidène-amino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline que l'on recueille et que l'on recristallise dans de l'éthanol, P.F. 169-160°.

On met 1,6 g de cette substance en suspension dans 10 ml d'éthanol à la température ordinaire,
30 sous une atmosphère d'azote, on agite le mélange et on lui ajoute 2 g de borohydrure de sodium, et après avoir agité pendant environ 2 heures on a une solution claire d'un jaune pâle que l'on verse dans un mélange d'éther
35 diéthylique et de glace. On sépare la couche aqueuse et on lave la couche d'éther diéthylique avec de l'eau fraîche puis avec de l'acide chlorhydrique binormal. Il se sépare une matière solide cristallisée que l'on recueille

et qu'on lave avec de l'éther diéthylique frais puis avec de l'acide chlorhydrique binormal frais. En recristallisant le chlorhydrate de 3-benzylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline ainsi obtenu dans du méthanol, de 5 l'éther diéthylique et de l'éther de pétrole, on obtient 890 mg du chlorhydrate, P.F 190,3°.

Exemple 6

Préparation de la matière de départ de l'exemple 1

On dissout 1,907 g de 3-amino-1-(3-trifluo-
10 rométhylphényl)-2-pyrazoline dans 20 ml d'acide formique, on agite la solution à 60° et on lui ajoute goutte à goutte 2,4 ml d'anhydride acétique, on chauffe le mélange pendant 1 heure à 60° puis on le verse dans de l'eau et on agite pour décomposer l'excès d'anhydride. On obtient ainsi la
15 3-formamido-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline sous la forme d'une substance solide cristallisée qui fond à 128-129°, composé qui sert à préparer le composé de l'exemple 1 de la manière décrite.

Exemple 7

20 Préparation du bromhydrate de 3-méthylamino-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline

Exemple 7A: Chlorhydrate monohydraté de 3-amino-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline

A une solution de 0,915 g de sodium dans
25 85 ml d'éthanol, agitée à la température ordinaire sous azote, on ajoute 9,34 g de 5-méthyl-2-pyridylhydrazine, on refroidit le mélange à moins 10° et on lui ajoute lentement, tout en agitant, 5 g d'acrylonitrile, puis on laisse revenir à la température ordinaire et on chauffe à 80°
30 pendant 5 heures et demie. On ajoute ensuite de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 5, on filtre, on refroidit le filtrat et on lui ajoute de l'éther pour précipiter le produit brut, dont une recristallisation dans du propanol-2 donne le chlorhydrate monohydraté de 3-amino-1-(5-méthyl-
35 2-pyridyl)-2-pyrazoline, P.F. 277-278°.

On obtient la base en traitant ce chlorhydrate avec de l'amoniague de densité 0,880 en présence d'éther.

Exemple 7B: 3-Formamido-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline

On dissout 2,02 g de 3-amino-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline dans 15 ml d'acide formique à 98%, on chauffe à 60° sous azote et on ajoute goutte à goutte 5 3ml d'anhydride acétique, et après avoir chauffé le mélange pendant 1 heure à 60° on évapore sous vide. On dissout la matière huileuse jaune restante dans de l'eau et on neutralise avec de l'ammoniaque de densité 0,880, ce qui donne la 3-formamido-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline, 10 P.F. 170-171° après recristallisation dans du toluène.

Exemple 7C: Bromhydrate de 3-méthylamino-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline

On ajoute en plusieurs fois une suspension de 1,49 g de 3-formamido-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline 15 dans 20 ml d'éther anhydre à une suspension d'hydruure de lithium-aluminium (1,05 g) dans 50 ml d'éther anhydre, et on agite le mélange sous azote à la température ordinaire.

On agite encore pendant 2 heures puis on décompose le mélange en lui ajoutant de l'eau goutte à 20 goutte. On sépare la solution étherée des sels minéraux, on la sèche sur du carbonate de potassium anhydre sous azote et on filtre, et le traitement de la solution étherée avec de l'acide bromhydrique concentré donne le bromhydrate de 3-méthylamino-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline que 25 l'on recristallise dans de l'éthanol. P.F. 310°.

Exemple 8Préparation de la 3-méthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazolineExemple 8A: Chlorhydrate de 3-amino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline

On ajoute 13,06 g de 6-méthyl-2-pyridyl-hydrazine à une solution de 1,28 g de sodium dans 10 ml d'éthanol tout en agitant, à la température ordinaire et sous azote, puis on refroidit la solution à moins 5° 35 et on lui ajoute lentement, tout en agitant, 7 g d'acrylonitrile. On laisse ensuite le mélange revenir à la température ambiante puis on chauffe à 80° pendant 5 heures.

Au mélange réactionnel chaud, on ajoute 12 ml d'acide chlorhydrique concentré, on sépare par filtration le chlorure de sodium précipité, on refroidit le filtrat et on lui ajoute de l'éther diéthylique pour
5 précipiter le chlorhydrate de 3-amino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline brut, que l'on recristallise dans de l'isopropanol. P.F. 261-263°.

Un traitement de ce chlorhydrate avec de l'ammoniaque de densité 0,880, en présence d'éther, donne
10 la base libre.

Exemple 8B: 3-Formamido-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline

On dissout 3,3 g de 3-amino-1-(6-méthyl-
15 2-pyridyl)-2-pyrazoline dans 24 ml d'acide formique à 98%, on chauffe à 60° sous azote et on ajoute goutte à goutte à la solution 5 ml d'anhydride acétique. On maintient la solution à 60° pendant 3 heures avant de l'évaporer sous vide, puis on dissout dans du méthanol
20 la matière huileuse brune restante et on évapore sous vide. Finalement on dissout le produit brut dans de l'eau et on neutralise la solution avec de l'ammoniaque de densité 0,880.

25 On recristallise dans du toluène la 3-formamido-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline ainsi obtenue, P.F. 172-173°.

EXEMPLE 8C :

Bromhydrate hydraté de la 3-méthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

On ajoute en plusieurs fois une suspension de 2,21 g
5 de 3-formamido-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline dans 30 ml
d'éther anhydre à une suspension agitée de 1,23 g d'hydrure de
lithium-aluminium dans 70 ml d'éther anhydre, sous azote et
à la température de 0°, puis on agite le mélange à la tempé-
rature ordinaire pendant 1 heure et demie et on le décompose
10 ensuite en lui ajoutant de l'eau goutte à goutte, on filtre
la solution étherée sous azote, on la sèche sur du carbonate
de potassium anhydre et on filtre à nouveau.

En ajoutant de l'acide bromhydrique concentré à la
solution étherée on obtient le bromhydrate de 3-méthylamino-1-
15 (6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline dihydraté sous la forme
d'une matière solide d'un jaune brillant, PF : 245°.

EXEMPLE 9 :

Préparation du bromhydrate de 3-éthylamino-1-(6-
méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

20 EXEMPLE 9A :

3-Acétamido-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

On dissout 3,82 g de 3-amino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-
pyrazoline dans 33 ml de chloroforme, on agite sous azote et on
ajoute goutte à goutte 4,5 ml d'anhydride acétique puis on
25 chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures et demie.

Après refroidissement on ajoute 4,5 ml d'éthanol
et on agite la solution pendant 30 minutes, puis on extrait à
fond avec de l'hydroxyde de sodium binormal et on sèche la
couche organique sur du carbonate de potassium anhydre avant
30 de l'évaporer sous vide. On dissout la matière restante dans
de l'éther chaud, on traite avec du charbon actif, on filtre
et en évaporant le filtrat sous vide on obtient la 3-acétamido-
1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2pyrazoline, PF : 171°.

EXEMPLE 9B :

35 Bromhydrate monohydraté de la 2-éthylamino-1-(6-
méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

A une suspension de 1 g d'hydrure de lithium-aluminium
dans 80 ml d'éther anhydre, agitée à la température ordinaire
sous azote, on ajoute en plusieurs fois une suspension de

3-acétamido-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline.

On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures puis on le refroidit à 0° et on le décompose avec précaution en lui ajoutant de l'eau goutte à goutte. On sépare la solution éthérée par décantation et on la sèche sur du carbonate de potassium anhydre sous azote, on sépare l'agent de séchage par filtration et en traitant le filtrat goutte à goutte avec de l'acide bromhydrique concentré on obtient une matière solide jaune.

On dissout ce produit brut dans de l'eau, on précipite avec une solution saturée de bromure de potassium et finalement on recristallise le produit dans un mélange de propanol-2 et d'acétate d'éthyle, ce qui donne le bromhydrate monohydraté de 3-éthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline fondant à 153°.

EXEMPLE 10 :

Préparation de la 3-méthylamino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline.

EXEMPLE 10A :

3-Amino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline.

Tout en agitant, on ajoute 5 g de 3-hydrazinoquinoléine à une solution de 0,7 g de sodium dans 25 ml d'éthanol anhydre, à la température de 0° et sous une atmosphère d'azote, puis on ajoute lentement 1,8 g d'acrylonitrile, toujours à 0°C sous azote, et on chauffe le mélange au reflux dans un bain d'huile. Il se sépare rapidement une matière solide, et au bout de 45 minutes on refroidit la masse qui est alors semi-solide, on sépare la matière solide par filtration, on la lave au méthanol et on la sèche sous vide. La 3-amino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline ainsi obtenue est une substance solide jaune foncé qui fond à 206-207°.

EXEMPLE 10B :

3-Formamido-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline.

On ajoute 1,5 g de 3-amino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline (préparée à l'exemple 10A) à 9 ml d'acide formique anhydre à 60°, sous azote et tout en agitant, puis on ajoute goutte à goutte en 20 minutes 2,2 ml d'anhydride acétique, toujours à 60°, on agite le mélange à cette température pendant encore 30 minutes puis on lui ajoute lentement de l'eau à la température ordinaire, on recueille la matière

solide formée, on la lave à l'eau et on la sèche sous vide, ce qui donne la 3-formamido-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline.

EXEMPLE 10C :

3-Méthylamino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline.

- 5 On ajoute lentement une suspension de 4,44 g de 3-formamido-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline dans 4 ml de tétrahydrofurane anhydre à une suspension agitée de 2 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 63 ml de tétrahydrofurane anhydre sous une atmosphère d'azote, en 20 minutes et à la
- 10 température ordinaire, on maintient le mélange à la température ordinaire pendant encore 45 minutes et on le décompose avec 8 ml d'eau glacée et 2 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On sépare par décantation la solution organique surnageante de la boue minérale qu'on lave à plusieurs reprises avec de l'éther,
- 15 on évapore sous vide les couches organiques réunies et on purifie la 3-méthylamino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline restante par cristallisation répétée dans du méthanol aqueux, PF : 169-172°.

EXEMPLE 11 :

Préparation de la 1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-3-méthylamino-2-pyrazoline.

20

EXEMPLE 11A :

1-(4-Chloro-3-trifluorométhylphényl)-3-formamido-2-pyrazoline.

- 25 Tout en agitant, on ajoute 1 g de 3-amino-1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline (préparée suivant l'exemple 10 de la demande de Brevet Européen n° 22-578 au nom de la présente Demanderesse) à de l'acide formique à 60°, sous azote, puis on ajoute lentement en 20 minutes, toujours à 60°, 1,2 ml d'anhydride acétique, et après encore 15 minutes
- 30 on refroidit le mélange dans de la glace et on le décompose lentement avec de l'eau. On obtient ainsi 1 g de 1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-3-formamido-2-pyrazoline sous la forme d'une substance solide cristallisée fondant à 160-167°, et dont la chromatographie en couche mince montre qu'il s'agit
- 35 d'une substance pure.

EXEMPLE 11B :

Chlorhydrate de 1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-3-méthylamino-2-pyrazoline.

On ajoute 1 g de l'amide préparé à l'exemple 11A,

en suspension dans de l'éther anhydre, à une suspension agitée d'hydruure de lithium-aluminium (370 mg) dans 12 ml d'éther anhydre, sous atmosphère d'azote et en 20 minutes environ, et après encore 45 minutes on décompose le mélange de la manière habituelle à 60° avec 1,5 ml d'eau et 0,4 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On sépare la couche étherée par décantation, on lave la boue restante avec de l'éther frais, on fait réagir les extraits organiques réunis avec 0,28 ml d'acide chlorhydrique concentré et on évapore le mélange sous vide.

On cristallise le chlorhydrate de la pyrazoline restant en le précipitant avec précaution au moyen d'éther d'une solution dans du méthanol, PF : 176-178°.

EXEMPLE 12 :

Préparation de la 1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-3-méthylamino-2-pyrazoline.

EXEMPLE 12A :

1-(5-Bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-2-formamido-2-pyrazoline.

On agite à 60° sous azote un mélange de 12,5 g de 3-amino-1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline et de 53 ml d'acide formique, tout en ajoutant en 20 minutes environ 14,3 ml d'anhydride acétique, puis on maintient le mélange à 60° pendant encore 90 minutes, on évapore ensuite sous vide et on recristallise dans du méthanol la 1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-3-formamido-2-pyrazoline restante, PF 204-207°.

EXEMPLE 12B :

Chlorhydrate de 1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-3-méthylamino-2-pyrazoline.

On ajoute lentement à la température ordinaire, sous une atmosphère d'azote, une suspension de 2 g de l'amide préparé à l'exemple 12A) dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre, à du diborane 1 molaire dans 42,4 ml de tétrahydrofurane, après encore 15 minutes à la température ordinaire on ajoute en plusieurs fois, en 30 minutes, 5,64 g de chlorure d'aluminium (la température interne étant d'environ 25-35°), puis on agite le mélange à la température ordinaire pendant 45 minutes et finalement on chauffe au reflux pendant 3 heures et demie. On ajoute ensuite, sous azote, 7,76 ml d'acide

chlorhydrique 6N, on élimine le tétrahydrofurane par distillation à la pression atmosphérique et on ajoute au résidu 20 ml d'eau puis un excès d'hydroxyde de sodium 10N, à 0°. On extrait la 1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-3-méthylamino-3-
5 2-pyrazoline ainsi formée avec un mélange 1:1 de chloroforme et d'isopropanol, on sèche la solution et on l'évapore et on purifie la base restante par chromatographie sur une colonne d'alumine, avec un mélange 1:2 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole passant à 60-80°. On évapore sous vide la fraction
10 appropriée puis en faisant réagir la matière restante (1 g) avec 500 mg d'acide oxalique dans 5 ml d'éthanol, on obtient l'hydrogène-oxalate de 1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-3-méthylamino-2-pyrazoline presque pur, qui donne, par recristallisation d'un mélange d'éthanol et de méthanol, 750 mg de
15 cristaux jaunes fondant à 108-109°. On transforme cet oxalate en chlorhydrate correspondant par réaction avec un excès d'acide chlorhydrique aqueux, évaporation et recristallisation par précipitation avec de l'éther à partir d'éthanol, ce qui donne des aiguilles jaunes fondant à 184-185°.

20 EXEMPLE 13 :

Préparation de la 3-diméthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

EXEMPLE 13A :

3-N-Méthylformamido-1-(3-trifluorométhylphényl)-
25 2-pyrazoline.

A 6 ml d'acide formique on ajoute 1 g de la 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline préparée à l'exemple 1, puis on ajoute goutte à goutte à 60°, en 10 minutes, 1,5 ml d'anhydride acétique, on ajoute ensuite encore
30 de l'anhydride acétique frais et on agite le mélange à 60° pendant encore 10 minutes. On lui ajoute alors de l'eau tout en refroidissant au moyen de glace, on recueille la 3-N-méthylformamido-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline précipitée et on la recristallise dans de l'éthanol et de l'eau, PF :
35 121-122°.

EXEMPLE 13B :

3-Diméthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

On ajoute peu à peu 4,25 g de l'amide préparé à l'exemple 13A) à une solution 1 molaire de diborane

dans 90,1 ml de tétrahydrofuranne, après 10 minutes environ d'agitation on ajoute 12 g de chlorure d'aluminium, on maintient le mélange à la température ordinaire pendant 15 minutes puis on chauffe au reflux pendant 3 heures et demie, et finalement on refroidit le mélange, on lui ajoute 17 ml d'acide chlorhydrique 6N et on élimine le tétrahydrofuranne par distillation à la pression atmosphérique. On ajoute de l'eau à la matière restante et tout en refroidissant la solution on l'alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium concentré. On extrait le produit brut avec un mélange 1:1 de chloroforme et d'isopropanol, on sèche l'extrait sur du sulfate de magnésium et on l'évapore puis on purifie la matière restante par chromatographie sur une colonne d'alumine, avec comme éluant un mélange 1:4 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole passant de 60 à 80°. Le produit pur se solidifie et après recristallisation dans de l'éther de pétrole à gamme d'ébullition 60-80°, il fond à 85-86°. L'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse permettent d'identifier ce produit comme étant la 3-diméthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

EXEMPLE 14 :

Préparation de la 3-éthylamino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline.

Par réaction avec de l'anhydride acétique de la 3-amino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoliné (préparée dans l'exemple de référence 14 de la demande de brevet européen n° 22-587 au nom de la Demanderesse), on commence par préparer la 3-acétamido-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline, PF : 134-36°, telle que décrite dans l'exemple de référence 32 de cette demande de brevet européen, que l'on réduit ensuite avec l'hydrure de lithium-aluminium suivant la méthode de l'exemple 1 précédent, ce qui donne la 3-éthylamino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline passant à 125-127°/0,05 mmHg.

EXEMPLE 15 :

Préparation de la 3-butylamino-5-méthyl-1-phényl-pyrazoline.

On l'obtient suivant la méthode de l'exemple 1 en réduisant la 3-butyramido-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline préparée dans l'exemple 33 de la demande de brevet européen n° 22-578. PF : 73-75°.

EXEMPLE 16 :

Chlorhydrate de 3-(1-phényléthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

- A une solution d'iodure de méthyl-magnésium, préparée avec 0,97 g de tournure de magnésium et 5,7 g d'iodure de méthyle dans 20 ml d'éther anhydre, on ajoute à la température ordinaire, tout en agitant et sous azote, une suspension de 3,17 g de 3-benzylidène-amino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline dans 110 ml d'éther anhydre, on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures puis on le refroidit à la température ordinaire et on le verse dans un mélange de glace et de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. On sépare la couche étherée, on l'évapore sous vide et en traitant la matière gommeuse restante avec de l'acide chlorhydrique bi-normal on obtient le chlorhydrate cherché, qui fond à 192-193° après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther.

EXEMPLE 17 :

Préparation du chlorhydrate de 3-(2-buténylamino)-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline.

20 EXEMPLE 17A :

3-(2-Buténylidène-amino)-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline.

- On chauffe à 100° jusqu'à homogénéité un mélange de 1 g de 3-amino-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline (préparée par une méthode analogue à celle de l'exemple 7, F = 190-191°C, suivant l'exemple 8A de la demande de brevet N° A631/A641 au nom de la Demanderesse) et de 3,3 g d'aldéhyde crotonique, puis on recueille la matière solide qui se sépare par refroidissement et en la recristallisant dans du 1-propanol on obtient la 3-(2-buténylidène-amino)-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline

EXEMPLE 17B :

- 30 Chlorhydrate de 3-(2-buténylamino)-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline.

A 620 mg de 3-(2-buténylidène-amino)-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline en suspension dans 15 ml de méthanol on ajoute en plusieurs fois 600 mg d'hydroxyde de sodium.

- 35 On recueille par filtration le produit solide vert pâle, on le dissout dans du méthanol et on neutralise la solution avec de l'acide chlorhydrique, puis en l'évaporant on obtient le chlorhydrate de 3-(2-buténylamino)-1-(2-naphtyl)-

2-pyrazoline, qui fond à 184-185° après recristallisation dans un mélange d'isopropanol et d'éther diéthylique.

EXEMPLE 18 :

5 Préparation du chlorhydrate de 3-éthylamino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

EXEMPLE 18A :

3-Acétylamino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

On ajoute goutte à goutte, à la température de -40°,
10 15,5 ml de butyl-lithium 1,6N à une solution de 6 g de 3-amino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline (préparée selon l'exemple 12 de la demande de brevet européen n° 22-578 au nom de la Demanderesse) dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on agite le mélange sous atmosphère d'azote et au bout
15 de 10 minutes on lui ajoute 10 ml d'acétate d'éthyle et on le laisse revenir à la température ambiante. Ensuite on évapore et en triturant la matière restante avec de l'éther on obtient un produit solide que l'on recueille par filtration, PF : 173-174°.
EXEMPLE 18B :

20 Chlorhydrate de 3-éthylamino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

On ajoute en plusieurs fois une suspension de 650 mg de 3-acétylamino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline dans 10 ml d'éther anhydre à une suspension de 330 mg d'hydrure
25 de lithium-aluminium dans 30 ml d'éther anhydre, à la température ambiante et en agitant sous atmosphère d'azote sec, puis on agite le mélange pendant 30 minutes, on chauffe ensuite au reflux pendant 30 minutes puis on refroidit à 0° et on décompose en ajoutant de l'eau avec précaution. On sépare la solution étherée par décantation du précipité de sels minéraux
30 et on la sèche sur du carbonate de potassium sous azote, on élimine ensuite l'agent de séchage par filtration, on évapore le filtrat sous vide, on dissout la base gommeuse restante dans du méthanol et on neutralise la solution avec de l'acide
35 chlorhydrique. L'évaporation de la solution neutre donne un produit cristallisé que l'on broie sous acétate d'éthyle, et en le recueillant on obtient le chlorhydrate de 3-éthylamino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline, PF : 141-142°.

EXEMPLE 19 :

Préparation du chlorhydrate de 3-benzylamino-1-(3-t-butylphényl)-2-pyrazoline.

On ajoute à la température ordinaire 50 mg de borohydrure de sodium à une suspension agitée de 100 mg de 3-benzylidène-
5 amino-1-(3-t-butylphényl)-2-pyrazoline (préparée par une méthode analogue à celle de l'exemple 5, F = 140-141°C, suivant l'exemple 13 de la demande de brevet au nom de la Demanderesse N° A631/A641) dans 1 ml de méthanol.

Au bout de 45 minutes la totalité de la matière
10 solide en suspension est dissoute et la teinte rouge du mélange a disparu. On évapore alors la solution sous vide, on agite la matière restante avec de l'eau et on extrait à l'éther la matière huileuse séparée. On sèche les extraits étherés sur du carbonate de potassium anhydre, on filtre et on évapore
15 sous vide puis on dissout la base brute dans du méthanol, on neutralise la solution avec de l'acide chlorhydrique et en évaporant sous vide on obtient le chlorhydrate de 3-benzylamino-1-(3-t-butylphényl)-2-pyrazoline qui, après cristallisation dans un mélange d'isopropanol et d'éther diéthylique, fond à
20 185-190°.

EXEMPLE 20 :

Préparation de la 3-benzylamino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline.

EXEMPLE 20A :

25 3-Benzylidène-amino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline.
A 850 mg de 3-amino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline dans 10 ml de méthanol on ajoute 870 mg de benzaldéhyde et 1 goutte d'acide acétique cristallisable, on chauffe le mélange au reflux pendant 7 heures puis on le laisse refroidir pendant
30 une nuit, on sépare par filtration le produit formé et en le recristallisant dans du n-propanol on obtient la 3-benzylidène-amino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline, PF : 185°.

EXEMPLE 20B :

3-Benzylamino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline.
35 On hydrogène à la température et à la pression normales une suspension de 523 mg de 3-benzylidène-amino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline dans 150 ml de méthanol, sur 10 mg d'oxyde de platine comme catalyseur, l'absorption d'hydrogène étant totale au bout de 50 minutes.

On sépare alors le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous vide à un faible volume, puis en ajoutant de l'eau on fait cristalliser le produit solide formé que l'on recueille par filtration et que l'on recristallise dans un mélange d'éthanol et d'eau, ce qui donne la 3-benzyl-amino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline fondant à 187-190°.

EXEMPLE 21 :

Préparation de la 3-cyclohexylméthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

On chauffe au reflux pendant 5 heures une solution de 9,2 g de 3-amino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline (préparée suivant l'exemple de référence 1 de la demande de brevet européen n° 22-578 au nom de la présente Demanderesse) et de 8,8 g d'anhydride de l'acide cyclohexane-carboxylique dans 50 ml de chloroforme, puis en évaporant le mélange sous vide on obtient une matière gommeuse que l'on met en agitation avec un excès d'hydroxyde de sodium aqueux binormal. On sépare la partie aqueuse par décantation et on reprend la matière gommeuse restante à l'éther, on lave la solution éthérée deux fois à l'eau puis deux fois avec de l'acide chlorhydrique 4N et de nouveau à l'eau, on la sèche ensuite sur du sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous vide. On fait passer sur une colonne d'alumine une solution de la matière gommeuse restante dans un mélange 2:1 d'éther de pétrole (gamme d'ébullition 40-60°) et d'acétate d'éthyle, et en évaporant la première fraction obtenue on obtient un produit solide cristallisé que l'on recristallise dans très peu d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole, ce qui donne des plaquettes incolores de 3-cyclohexane-carboxamido-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline fondant à 143-144°.

On ajoute lentement 2,5 g de cet amide à une suspension agitée de 2 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 28 ml de tétrahydrofurane anhydre, à 0° et sous atmosphère d'azote, puis on chauffe progressivement le mélange au reflux que l'on maintient pendant 3 heures, après quoi on refroidit à 0° et on décompose très progressivement avec de l'eau de la manière habituelle. On isole avec de l'éther de la manière usuelle la cyclohexylméthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline

formée et on recristallise son chlorhydrate dans de l'isopropanol et de l'éther, PF : 163-164°.

EXEMPLE 22 :

5 Préparation de la 3-méthylamino-1-(2-chlorophényl)-2-pyrazoline et de son chlorhydrate.

En faisant réagir à 60° la 3-amino-1-(2-chlorophényl)-2-pyrazoline (préparée selon l'exemple de référence 5 de la demande de brevet européen n° 22-578) avec un mélange d'acide formique et d'anhydride acétique, on obtient la 3-
10 formamido-1-(2-chlorophényl)-2-pyrazoline qui fond à 124-126°.

Sa réduction par l'hydrure de lithium-aluminium dans de l'éther anhydre sous azote, de la manière habituelle, donne la 3-méthylamino-1-(2-chlorophényl)-2-pyrazoline à l'état solide, fondant à 79-83° ; son chlorhydrate fond à 194-196°.

15 EXEMPLE 23 :

Préparation de la 3-benzylamino-1-(4-méthoxyphényl)-2-pyrazoline.

On met 100 mg de la 3-benzylidène-amino-1-(4-méthoxyphényl)-2-pyrazoline (préparée par une méthode analogue à celle de l'exem-
20 ple 5, F = 199-200°C, suivant l'exemple 19 de la demande de brevet N° A631/A641 au nom de la présente Demanderesse) en suspension dans 3 ml d'éthanol, tout en agitant et en ajoutant du borohydrure de sodium, au bout de 1 heure on ajoute encore 50 mg de borohydrure de sodium et après 90 minutes environ on filtre la
25 solution qui est alors à peu près incolore pour en séparer une trace de matière insoluble, puis on ajoute de l'eau au filtrat avec précaution pour précipiter la 3-benzyl-amino-1-(4-méthoxyphényl)-2-pyrazoline, qui est pure et fond à 87,5-88°.

EXEMPLE 24 :

30 Préparation de la 3-(4-chlorobenzylamino-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline.

On met 100 mg de 3-(4-chlorobenzylidène-amino)-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline (préparée par une méthode analogue à celle de l'exemple 5, F = 193-195°C, suivant l'exemple 10 de la demande de brevet N° A631/A641 au nom de la Demanderesse) en suspension
35 dans 2 ml d'éthanol et on ajoute 100 mg de borohydrure de sodium tout en agitant. La teinte orange foncé disparaît en 30 minutes, et une addition d'eau donne alors la 3-(4-chlorobenzylamino)-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline sous la forme d'une matière huileuse qui cristallise ensuite. PF : 105°.

EXEMPLE 25 :

Préparation de la 1-(4-bromo-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-méthoxybenzylamino)-2-pyrazoline et de son chlorhydrate.

- On ajoute 5 mg de borohydrure de sodium à une suspension
- 5 agitée de 100 mg de 1-(4-bromo-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-méthoxybenzylidène-amino)-3-pyrazoline (préparée par une méthode analogue à celle de l'exemple 5, F = 175-176°C, selon l'exemple 12 de la demande de brevet N° A631/A641 dans 20 ml d'isopropanol, et après 24 et 48 heures on ajoute chaque
- 10 fois une nouvelle quantité de 5 mg de borohydrure de sodium. 24 heures après la seconde addition (durée totale de 72 heures), on filtre le mélange qui est alors incolore et on évapore le filtrat sous vide. On extrait la matière restante avec de l'éther et en évaporant la solution étherée on obtient la
- 15 1-(4-bromo-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-méthoxybenzylamino)-2-pyrazoline que l'on purifie à l'état de chlorhydrate, PF : 138°.

EXEMPLE 26 :

Préparation du p-toluène-sulfonate de 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

- 20 On fait réagir 243 mg de 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline (préparée selon l'exemple 1 ci-dessus) avec 210 ml d'acide p-toluène-sulfonique dans 5 ml d'isopropanol, sous une atmosphère d'azote, puis on évapore la solution sous vide et en broyant la matière restante avec
- 25 un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (ébullition 60-80°), on obtient le p-toluène-sulfonate de 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline fondant à 155-156°.

EXEMPLE 27 :

- On dissout dans 10 ml d'acide formique anhydre,
- 30 à la température ordinaire et sous atmosphère d'azote, 1,8 g de 3-amino-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline (préparée selon l'exemple de référence 5 de la demande de brevet européen n° 22-587), puis on ajoute en 5 minutes 2,66 mg d'anhydride acétique, goutte à goutte, et le mélange, toujours sous azote,
- 35 est ensuite chauffé pendant 15 minutes à 60°. On lui ajoute alors de l'eau aux environs de 20° jusqu'à ce qu'il se sépare un produit solide cristallisé, on recueille la 3-formamido-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline ainsi formée et après recristallisation dans du méthanol on obtient 1,425 g de cette substance
- 40 fondant à 154-155°.

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

Calculé : C 53,70; H 4,51; N 18,79

Trouvé : C 53,89; H 4,51; N 18,48.

On ajoute une solution de 1,425 g de cette formamido-pyrazoline dans 15 ml de tétrahydrofuranne anhydre à une suspension agitée de 1,74 g d'hydrure de lithium-aluminium dans du tétrahydrofuranne anhydre, à 0° et sous atmosphère d'azote, puis on agite le mélange à la température ordinaire pendant 2 heures et on le décompose ensuite avec précaution en lui ajoutant de l'eau de la manière habituelle, toujours sous azote. On sépare ensuite la couche organique et on extrait la boue aqueuse restante deux fois à l'éther, on sèche les couches organiques réunies sur du carbonate de potassium et on évapore, on fait réagir la matière restante avec un léger excès d'acide chlorhydrique concentré dans du méthanol, et l'évaporation laisse le chlorhydrate de 3-méthylamino-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline que l'on recristallise dans de l'isopropanol, ce qui donne 1,187 g de ce chlorhydrate fondant à 168-169°.

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

Calculé : C 48,8; H 5,32; N 17,07

Trouvé : C 48,15; H 5,41; N 17,10.

EXEMPLE 28 :

On ajoute 1,5 g de 3-amino-1-(2-pyridyl)-2-pyrazoline (préparée selon l'exemple 25 de la demande de brevet européen n° 22-578) à 22 ml d'acide formique, à la température de 60° et sous atmosphère d'azote, puis on agite le mélange tout en lui ajoutant goutte à goutte 2,3 ml d'anhydride acétique, on chauffe ensuite à 100° pendant 1 heure et on l'évapore sous vide, ce qui donne la 3-formamido-1-(2-pyridyl)-2-pyrazoline que l'on recristallise dans de l'isopropanol. On obtient ainsi 1,17 g de cette substance fondant à 182-183°.

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,15 g de cette formamido-pyrazoline dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre à une suspension agitée de 1,65 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 16,5 ml de tétrahydrofuranne anhydre, sous atmosphère d'azote, et après avoir agité pendant 1 heure à la température ordinaire on chauffe le mélange au reflux

pendant 2 heures puis on le décompose avec de l'eau de la manière habituelle. On sépare ensuite la couche organique, on la lave deux fois avec de l'éther frais, on sèche les couches organiques réunies sur du carbonate de potassium puis on
5 filtre et on évapore. On reprend la base brute restante dans du méthanol et on ajoute un léger excès (3,1 ml) d'acide chlorhydrique binormal. L'évaporation du liquide laisse un produit assez collant qui se solidifie par trituration avec de l'isopropanol. Le chlorhydrate de 3-méthylamino-1-(2-
10 pyridyl)-2-pyrazoline ainsi formé est obtenu sous la forme d'une substance solide jaune (200 mg) qui fond à 263°.

Analyse : $C_9H_{13}ClN_4$

Calculé : C 50,82; H 6,16; N 26,34; Cl 16,67

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

15 EXEMPLE 29 :

On ajoute 5 ml d'anhydride isobutyrique à une solution de 5 g de 3-amino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline (préparée selon l'exemple de référence 1 de la demande de brevet européen n° 22-578) dans 30 ml de chloro-
20 forme et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure, puis on décompose l'excès d'anhydride en ajoutant 5 ml d'éthanol et on continue à chauffer au reflux pendant encore 30 minutes. On extrait alors le mélange refroidi avec de l'hydroxyde de sodium binormal, on sèche sur du carbonate de potassium
25 et en évaporant on obtient une matière gommeuse brun foncé qui cristallise en quelques jours. Une trituration avec de l'éther donne une matière solide foncée (2,265 g) qui fond à 164° et qui, après recristallisation dans de l'éther de pétrole (ébullition 80-100°), donne 1,77 g de 3-isobutyramido-
30 1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline fondant à 167-168°.

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,72 g de cette isobutyramido-pyrazoline dans 15 ml de tétrahydrofuranne anhydre à une suspension de 1,5 g d'hydrure de lithiym-aluminium dans 15 ml de tétrahydrofuranne anhydre,
35 à 0° et sous une atmosphère d'azote, et après avoir agité à la température ordinaire pendant 2 heures on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, puis on le refroidit et on décompose avec de l'eau de la manière habituelle. On

sépare la couche organique, on lave la boue restante deux fois avec de l'éther et on sèche les extraits réunis sur du carbonate de potassium, on filtre et on évapore puis, en faisant réagir la matière restante avec un léger excès d'acide chlorhydrique binormal on obtient 1 g du chlorhydrate de 3-(3-méthylpropylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline fondant à 143-144°.

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

Calculé : C 50,26; H 5,95; N 13,06

10 Trouvé : C 52,53; H 6,04; N 13,00.

EXEMPLE 30 :

Préparation de la matière de départ de l'exemple 9A.

On chauffe pendant 5 heures à 130-135° sur un bain d'huile un mélange de 36,2 mg de 2-bromo-6-méthyl-pyridine, 15 36 ml de butanol et 110 ml d'hydrate d'hydrazine, puis l'évaporation sous vide laisse une matière donnant une huile par traitement avec un excès (50 ml) d'hydroxyde de sodium 10-N. En isolant cette matière huileuse de la manière usuelle on obtient la 6-méthyl-2-pyridyl-hydrazine que l'on purifie par 20 distillation (ébullition 90-100° sous 0,5 mm Hg) et qui cristallise ensuite, PF : 51,2°.

On ajoute 13,06 g de cette 6-méthyl-2-pyridyl-hydrazine à une solution agitée de 1,28 g de sodium dans 120 ml d'éthanol, sous une atmosphère d'azote, puis on laisse le mélange 25 revenir à la température ordinaire et après encore 30 minutes on le chauffe à 80° pendant 5 heures. On lui ajoute ensuite de l'acide chlorhydrique concentré alors qu'il est encore chaud, on sépare par filtration le chlorure de sodium précipité et en ajoutant de l'éther au filtrat refroidi on 30 obtient 8,2 g du chlorhydrate de 3-amino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline qui, après séchage à 100° sous vide, fond à 261-263°.

EXEMPLE A : Comprimés

	<u>Par comprimé</u>
35 Ingrédient actif	5,0 mg
Lactose	82,0 mg
Amidon	10,0 mg
Povidone	2,0 mg
Stéarate de magnésium	1,0 mg.

On mélange l'ingrédient actif avec le lactose et l'amidon, on granule le mélange avec une solution de la povidone dans de l'eau purifiée, on sèche les granules et on leur ajoute le stéarate de magnésium puis on comprime pour
5 obtenir les comprimés de 100 mg.

EXEMPLE B : Pommade

Ingrédient actif	1,0 g
Paraffine molle blanche	pour 100,0 g

On commence par disperser l'ingrédient actif
10 dans un petit volume du véhicule puis on l'incorpore peu à peu dans toute la masse, ce qui donne un produit homogène et lisse dont on garnit des tubes en métal pouvant s'écraser sous la pression du doigt.

EXEMPLE C : Crème pour applications locales

15	Ingrédient actif	1,0 g
	Polawax GP 200	20,0 g
	Lanoline anhydre	2,0 g
	Cire d'abeille blanche	2,5 g
	Hydroxybenzoate de méthyle	0,1 g
20	Eau distillée	pour 100,0 g

On chauffe à 60° le Polawax avec la cire d'abeille et la lanoline puis on ajoute une solution de l'hydroxybenzoate de méthyle et on homogénéise le mélange par agitation à grande vitesse. Après l'avoir laissé revenir à 50° on
25 ajoute et on disperse l'ingrédient actif et on laisse refroidir tout en agitant lentement.

EXEMPLE D : Lotion pour applications locales

	Ingrédient actif	1,0 g
	Monolaurate de sorbitanne	0,6 g
30	Polysorbate 20	0,6 g
	Alcool cétostéarylique	1,2 g
	Glycérol	6,0 g
	Hydroxybenzoate de méthyle	0,2 g
	Eau purifiée B.P.	pour 100,0 ml

35 On dissout l'hydroxybenzoate de méthyle et le glycérol dans 70 ml de l'eau à 75°. On fond par ailleurs à 75° le monolaurate de sorbitanne avec le polysorbate 20 et l'alcool cétostéarylique et on ajoute le mélange à la solution aqueuse ci-dessus. On homogénéise l'émulsion ainsi formée,

on la laisse refroidir tout en agitant continuellement puis on lui ajoute l'ingrédient actif en suspension dans le reste de l'eau et on agite le tout jusqu'à homogénéité.

EXEMPLE E : Collyre (gouttes ophtalmiques)

- 5 Ingrédient actif 0,5 g
Hydroxybenzoate de méthyle 0,01 g
Hydroxybenzoate de propyle 0,04 g
Eau purifiée B.P. pour 100,00 ml

- On dissout les hydroxybenzoates de méthyle et de
10 propyle dans 70 ml de l'eau purifiée à 75° et on laisse refroidir la solution à laquelle on ajoute alors l'ingrédient actif, puis on complète à 100 ml avec l'eau purifiée. On stérilise la solution par filtration à travers une membrane filtrante à pores de 0,22 micron et on la met dans des conditions
15 aseptiques dans des récipients stériles appropriés.

EXEMPLE F : Solution injectable

- Ingrédient actif 10,0 mg
Eau pour injections B.P. pour 1,0 ml

- On dissout l'ingrédient actif dans la moitié de l'eau
20 puis on complète au volume voulu et on stérilise par filtration. La solution est mise en ampoules dans des conditions aseptiques.

EXEMPLE I : Inhibition de la lipoxygénase et de la cyclo-oxygénase.

- Dans un essai enzymatique selon la méthode G. Blackwell
25 et R.J. Flower (Br. J. Pharmac., 63: 360P (1978)), on a trouvé pour les composés selon cette invention les concentrations inhibitrices (CI_{50} en μM), pour l'inhibition de la lipoxygénase et de la cyclo-oxygénase, qui sont indiquées au tableau I ci-après.

(voir tableau 1 page suivante)

TABLEAU I

	Composé de l'exemple	CI ₅₀ (µM)		
			Cyclo-oxygénase	Lipoxygénase
5	1	1,7		0,4
	2	0,8		0,7
	3	0,1		0,1
	4	0,3		0,3
	5	0,3		0,3
10	7	> 10		3
	8	40		5
	9	5		> 10
	10	> 10		> 10
	11	20,2		~ 0,1
15	12	0,3		0,6
	13	5		10
	14	~ 1		< 1
	15	> 10		> 10
	16	2		2
20	17	0,1		0,025
	18	~ 1		< 1
	20	> 100		40
	21	~ 1		< 1
	22	> 10		9
25	23	<< 10		<< 10
	24	0,3		< 0,1
	25	< 1		< 1

EXEMPLE II : Activité in vivo.

Le composé de l'exemple 1 a été essayé comme suit,
tous les résultats étant donnés en DE₅₀ mg/kg après adminis-
tration par la voie orale :

(voir tableau II page suivante)

TABLEAU II

Essai	Composé de l'exemple 1
Production de prostaglandines chez le rat	20,0
5 Migration des leucocytes chez le rat	20,0
Oedème provoqué par la carraghénine chez le rat	26,0
Essai de crispation de douleur PBQ chez la souris	20,0
10 EXEMPLE III : Activité ophtalmique locale.	
L'action anti-inflammatoire du composé de l'exemple 1 sur l'oeil du rat est comparée ici avec les produits dexaméthasone, flurbiprofen, indométhacine et oxyphenbutazone, la réponse inflammatoire apparaissant dans cet essai après 15 l'injection d'endotoxine bactérienne gram-négative dans la patte du rat (Rosenbaum <u>et al</u>, Nature, <u>286</u>, 611-613 (1980)). Les rats sont traités par application locale trois fois par jour, et on détermine le degré de vasodilatation à 24 et 48 heures avec une lampe à fente. Les rats sont ensuite 20 sacrifiés et on aspire l'humeur aqueuse pour déterminer les concentrations en protéines et les nombres de leucocytes totaux. Les résultats obtenus sont donnés au tableau III en DE₅₀ (µg/oeil).	

(voir tableau III page suivante)

TABLEAU III

Composé	Inhibition de la vasodilatation	Inhibition de l'administration de leucocytes
de l'exemple 1	5,5	2,6**
5 Dexaméthasone	0,42	0,17
Flurbiprofen	> 10,0	2,1*
Indométhacine	> 10,0	> 10,0
Oxyphenbutazone	> 25,0	12,0

- 10 * à des doses élevées de flurbiprofen, cet effet est inversé
 ** à des doses élevées (par exemple 10 µg/oeil) du composé de l'exemple 1, cet effet se maintient.

EXEMPLE IV : Action spasmolytique.

- 15 En présence de 2,8 µmoles d'indométhacine, 3 à 100 µmoles d'acide arachidonique produisent in vitro une concentration des anneaux trachéals du cobaye qui dépend de la concentration. La concentration du composé de l'exemple 1 qui donne une inhibition de 50 % de la réponse de contraction à 100 µmoles d'acide arachidonique dans les conditions ci-dessus, est d'environ 8 µmoles.

20 EXEMPLE V : Toxicité.

A. On a établi que la DL_{50} du composé de l'exemple 1 chez le rat est de 500 mg/kg, et chez la souris également de 500 mg/kg, c'est-à-dire au moins 25 fois supérieure à sa dose thérapeutique, aussi bien chez le rat que chez la souris.

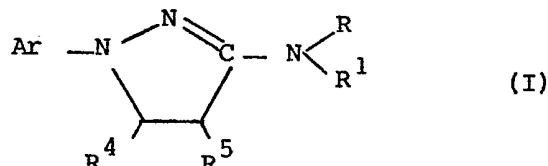
- 25 B. Le composé de l'exemple 1 n'inhibe pas la formation de prostaglandines dans l'estomac, et à des doses s'élevant jusqu'à 100 mg/kg, ce composé n'est pas ulcérogène chez le rat.

- 30 C. L'administration orale répétée du composé de l'exemple 1 à des lapins, à la dose quotidienne de 125 mg/kg, n'entraîne aucune modification hématologique notable.

R E V E N D I C A T I O N S

1.- Formule pharmaceutique comprenant un ingrédient actif associé avec un véhicule pharmaceutique-ment acceptable, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est un composé de formule I ci-après:

5



10 (dans laquelle

Ar est un radical aromatique monocyclique ou bicyclique pouvant avoir 5 à 10 atomes dans le cycle, choisis parmi le carbone et l'azote, et pouvant avoir éventuellement un ou plusieurs substituants à des positions quelconques du cycle;

15

R est choisi parmi l'hydrogène, un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant être lui-même substitué en une position quelconque du cycle par un substituant approprié, ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle et un alcynyle;

20

R¹ est choisi parmi un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant être lui-même substitué en une position quelconque du cycle par un substituant approprié, ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle et un alcynyle; et

25

R⁴ et R⁵, qui peuvent être identiques ou différents l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle), ou un sel d'addition d'acide de ce composé.

2.- Formule selon la revendication 1, caractérisée en ce que dans le composé de formule I, R est l'hydrogène, un alkyle (éventuellement substitué par un phényle ou un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un alcynyle; et R¹ est un alkyle (éventuellement substitué par un phényle ou un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un alcynyle.

35

3.- Formule selon la revendication 2, caractérisée en ce que dans le composé de formule I, Ar est un radical phényle, quinoléyle, naphtyle ou pyridyle, chacun facultativement substitué en des positions quelconques du cycle par un ou plusieurs substituants.

4.- Formule selon la revendication 2 ou 3, caractérisée en ce que dans le composé de formule I, Ar est un radical aromatique monocyclique ou bicyclique avec 5 à 10 atomes dans le cycle, choisis parmi le carbone et l'azote, radical qui porte en une position quelconque du cycle un substituant choisi parmi les halogènes, des alkyles éventuellement halogénés, un groupe carboxy, alcoxy, un groupe amino éventuellement mono-alkylé ou di-alkylé, le groupe hydroxy et un groupe alkyl-sulfonyle dont la partie alkylique peut être facultativement halogénée.

5.- Formule selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisée en ce que dans le composé de formule I, R est l'hydrogène ou un groupe alkyle ou benzyle, et R¹ un groupe alkyle ou benzyle.

6.- Formule selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est choisi parmi les suivants:

- 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-éthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-propylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-butylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- chlorhydrate de 3-benzylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(N,N-diméthylamino)-1-(4-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
- 3-(N-méthyl-N-éthylamino)-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline;
- 3-(méthylamino)-1-(4-fluorophényl)-5-méthyl-2-pyrazoline;
- 3-(benzylamino)-1-(4-bromophényl)-4-méthyl-2-pyrazoline;
- 3-(éthylamino)-1-(3-trifluorométhyl-4-fluorophényl)-2-pyrazoline;
- 3-(tert-butylamino)-1-(3-trifluorométhyl-4-bromophényl)-2-pyrazoline;
- 3-(isopropylamino)-1-(5-chloro-2-pyridyl)-2-pyrazoline;

- 3-(méthylamino)-1-(5-bromo-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-(benzylamino)-1-(5-iodo-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-(allylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
3-(cyclohexylméthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-
5 pyrazoline;
3-(méthylamino-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-méthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-éthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-méthylamino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline;
10 3-méthylamino-1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-2-
pyrazoline;
3-méthylamino-1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
3-(N,N-diméthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-
pyrazoline;
15 3-éthylamino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline;
3-butylamino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline;
3-(1-phényléthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-
pyrazoline;
3-(2-buténylamino)-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline;
20 3-éthylamino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-
pyrazoline;
3-benzylamino-1-(3-t-butylphényl)-2-pyrazoline;
3-benzylamino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline;
3-méthylamino-1-(2-chlorophényl)-2-pyrazoline;
25 3-benzylamino-1-(4-méthoxyphényl)-2-pyrazoline;
3-(4-chlorobenzylamino)-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline; et
3-(4-méthoxybenzylamino)-1-(4-bromo-3-trifluorométhylphényl)-
2-pyrazoline.

7.- Formule pharmaceutique comprenant un
30 ingrédient actif associé avec un véhicule pharmaceutiquement
acceptable, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est
la 3-(méthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline
ou un sel de cette pyrazoline acceptable du point de vue
pharmaceutique.

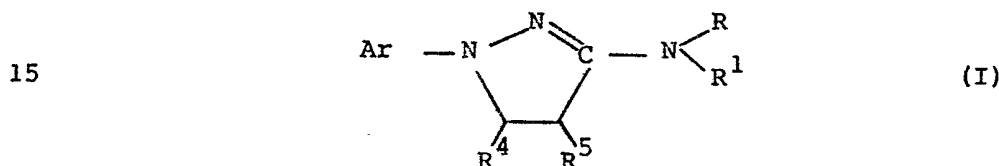
35 8.- Formule selon l'une quelconque des re-
vendications 1 à 7, sous forme de capsules, comprimés,
suppositoires, liniments, lotions, crèmes, pommades ou
onguents, gouttes ou aérosols.

9.- Formule selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, sous une forme propre à une administration ophtalmique.

10.- Formule selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, sous la forme d'un collyre ou gouttes ophtalmiques.

11.- Formule selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle l'ingrédient actif est en outre associé avec un autre ingrédient thérapeutique choisi parmi des antibiotiques, des agents antifongiques et anti-viraux.

12.- Les composés de formule générale I



(dans laquelle

Ar est un radical aromatique monocyclique ou bicyclique pouvant avoir de 5 à 10 atomes dans le cycle, choisis parmi le carbone et l'azote, et pouvant avoir éventuellement un ou plusieurs substituants à des positions quelconques du cycle;

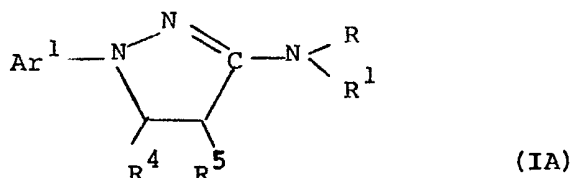
R est choisi parmi l'hydrogène, un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant être lui-même substitué en une position quelconque du cycle par un substituant approprié, ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle et un alcynyle;

R¹ est choisi parmi un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant être lui-même substitué en une position quelconque du cycle par un substituant approprié, ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle et un alcynyle; et

R⁴ et R⁵, qui peuvent être identiques ou différents l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle), ainsi que leurs sels d'addition d'acides, avec la condition que si Ar est un radical phényle sans substituants et

(a) si R est un méthyle, R¹ n'est pas un méthyle,
ou bien (b) si R est un éthyle, R¹ n'est ni l'hydrogène
ni le groupe éthyle.

13.- Composés selon la revendication 12,
5 de formule IA



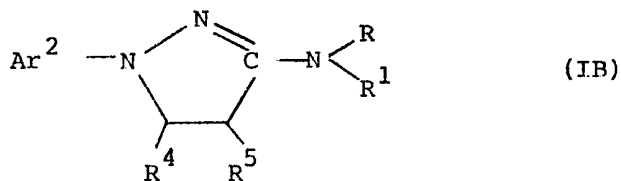
10

dans laquelle

Ar¹ est un radical aromatique monocyclique (autre que le
radical phényle) ou un radical aromatique bicyclique,
15 ayant de 5 à 10 atomes dans le cycle, choisis parmi
le carbone et l'azote, radical qui peut avoir facultativement
en des positions quelconques du cycle 1 ou plusieurs substituants;
R est l'hydrogène, un alkyle (éventuellement substitué
20 par un phényle pouvant avoir lui-même les substituants
qui ont été indiqués dans la définition de la formule I,
ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un
alcynyle;
R¹ est un alkyle (éventuellement substitué par un phényle
25 pouvant lui-même avoir les substituants indiqués
dans la définition de la formule I, ou par un cyclo-
alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un alcynyle; et
R⁴ et R⁵, qui peuvent être identiques ou différents l'un de
l'autre, sont chacun l'hydrogène ou un alkyle,
30 ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

14.- Composés selon la revendication 12,
de formule IB

35



dans laquelle

Ar² est un radical phényle avec 1 ou plusieurs substituants à des positions quelconques;

R est l'hydrogène, un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant lui-même avoir les substituants qui ont été indiqués dans la définition de la formule I, ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un alcynyle;

R¹ est un alkyle (éventuellement substitué par un phényle pouvant lui-même avoir les substituants indiqués dans la définition de la formule I, ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un alcynyle; et

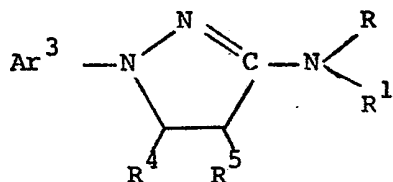
R⁴ et R⁵, identiques ou différents l'un de l'autre, sont chacun l'hydrogène ou un alkyle,

ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

15.- Composés selon la revendication 12,

de formule IC

20



(IC)

dans laquelle

Ar³ est un phényle sans substituants;

R est un alkyle (substitué par un phényle pouvant lui-même avoir les substituants indiqués dans la définition de la formule I, ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un alcynyle;

R¹ est un alkyle (substitué par un phényle pouvant lui-même avoir les substituants indiqués dans la définition de la formule I, ou par un cyclo-alkyle en C₃-C₆), un alcényle ou un alcynyle; et

R⁴ et R⁵, identiques ou différents, sont chacun l'hydrogène ou un alkyle,

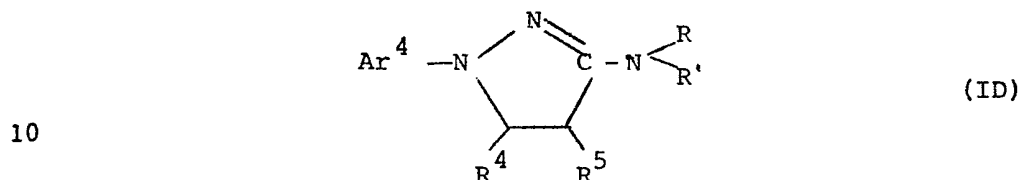
ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

16.- Composés selon l'une quelconque des

revendications 12 à 15, dans lesquelles R est l'hydrogène,

un alkyle (éventuellement substitué par un phényle ou un cyclo-alkyle en C_3-C_6), un alcényle ou un alcynyle; et R^1 est un alkyle (éventuellement substitué par un phényle ou un cyclo-alkyle en C_3-C_6), un alcényle ou un alcynyle.

5 17.- Composés selon la revendication 12, de formule ID



dans laquelle

R^4 est un radical pyridyle pouvant avoir facultativement 1 ou plusieurs substituants en des positions quelconques du cycle; ou bien un phényle pouvant également avoir un ou plusieurs substituants en des positions quelconques du cycle;

R est l'hydrogène ou un alkyle éventuellement substitué par un phényle;

20 R^1 un alkyle éventuellement substitué par un phényle; et R^4 et R^5 , identiques ou différents l'un de l'autre, sont chacun l'hydrogène ou un alkyle, ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

18.- Composés selon la revendication 12, dans lesquels Ar est un radical naphtyle, quinoléyle ou pyridyle, chacun pouvant être facultativement substitué en des positions quelconques du cycle par 1 ou plusieurs substituants.

19.- Composés selon l'une quelconque des revendications 12 à 17, dans lesquels le radical aromatique porte en une position quelconque du cycle un substituant choisi parmi les halogènes, des alkyles éventuellement halogénés, le groupe carboxy, un groupe alcoxy, un groupe amino éventuellement substitué par un ou deux alkyles, le 35 groupe hydroxyle et un groupe alkylsulfonyle dont la partie alkylque peut être facultativement halogénée.

20.- Composés selon la revendication 19, dans lesquels R est l'hydrogène, un groupe alkyle ou le

groupe benzyle, et R¹ un alkyle ou un benzyle.

- 21.- Composé selon la revendication 12,
choisi parmi les suivants:
- 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 5 3-éthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 3-propylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 3-butylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - chlorhydrate de 3-benzylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 10 3-(N,N-diméthylamino)-1-(4-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 3-(N-méthyl-N-éthylamino)-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline;
 - 3-(méthylamino)-1-(4-fluorophényl)-5-méthyl-2-pyrazoline;
 - 3-(benzylamino)-1-(4-bromophényl)-4-méthyl-2-pyrazoline;
 - 15 3-(éthylamino)-1-(3-trifluorométhyl-4-fluorophényl)-2-pyrazoline;
 - 3-(tert-butylamino)-1-(3-trifluorométhyl-4-bromophényl)-2-pyrazoline;
 - 3-(isopropylamino)-1-(5-chloro-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
 - 20 3-(méthylamino)-1-(5-bromo-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
 - 3-(benzylamino)-1-(5-iodo-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
 - 3-(allylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 3-(cyclohexylméthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 25 3-(méthylamino-1-(5-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
 - 3-méthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
 - 3-éthylamino-1-(6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
 - 3-méthylamino-1-(3-quinoléyl)-2-pyrazoline;
 - 3-méthylamino-1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 30 3-méthylamino-1-(5-bromo-6-méthyl-2-pyridyl)-2-pyrazoline;
 - 3-(N,N-diméthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;
 - 3-éthylamino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline;
 - 35 3-butylamino-5-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline;
 - 3-(1-phényléthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline;

- 3-(2-buténylamino)-1-(2-naphtyl)-2-pyrazoline;
3-éthylamino-4-méthyl-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-
pyrazoline;
3-benzylamino-1-(3-t-butylphényl)-2-pyrazoline;
5 3-benzylamino-1-(3-carboxyphényl)-2-pyrazoline;
3-méthylamino-1-(2-chlorophényl)-2-pyrazoline;
3-benzylamino-1-(4-méthoxyphényl)-2-pyrazoline;
3-(4-chlorobenzylamino)-1-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline; et
3-(4-méthoxybenzylamino)-1-(4-bromo-3-trifluorométhylphényl)-
10 2-pyrazoline.

22.- Un sel d'addition d'acide de la 3-
(méthylamino)-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

- ou de la 3-(méthylamino)-1-(3-trifluoro-
15 méthylphényl)-2-pyrazoline.

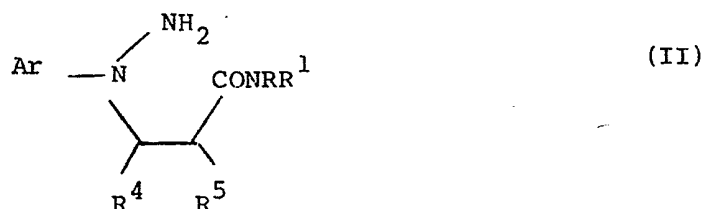
23.- L'utilisation d'un composé de formule
I, selon l'une quelconque des revendications 12 à 22,
dans la prophylaxie ou le traitement d'une affection liée
à un état inflammatoire.

- 20 24.- L'utilisation d'un composé de formule
I, selon l'une quelconque des revendications 12 à 22, dans
la prophylaxie ou le traitement d'états arthritique, d'in-
flammations cutanées, d'inflammations de l'oeil, de nécroses
de tissus, du rejet de tissus à la suite d'opérations de
25 greffe, de douleurs, de la fièvre et de l'asthme.

25.- L'utilisation médicale d'un composé
de formule I, selon l'une quelconque des revendications 12
à 22, pour inhiber les processus du métabolisme de l'acide
arachidonique par la lipoxigénase ou la cyclo-oxygénase.

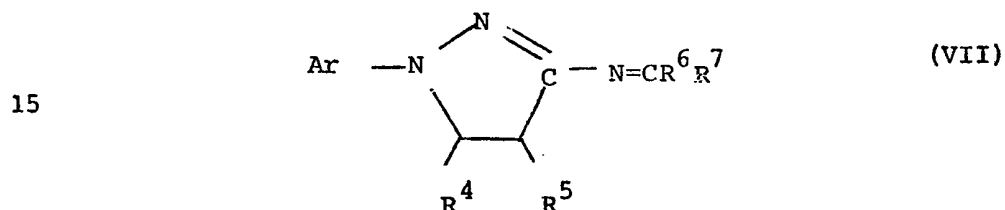
- 30 26.- L'utilisation de la 3-(méthylamino)-
1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline dans la prophylaxie
ou le traitement d'états inflammatoires de l'oeil.

- 27.- Procédé de préparation des composés
de formule I selon la revendication 12, selon lequel on
35 cyclise, avec élimination d'une molécule d'eau, un composé
de formule II



et le cas échéant on transforme un composé de formule I ainsi obtenu en un autre composé de formule I.

28.- Procédé de préparation des composés
10 de formule I selon la revendication 12, selon lequel on fait réagir un composé de formule VII avec un composé R^8Y :

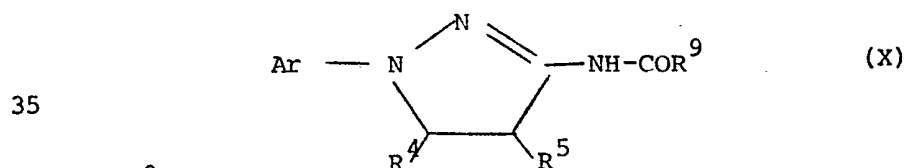


Y désignant un halogénure de métal alcalin ou alcalino-
20 terreux et $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$ étant le radical R^1 défini pour la formule I,

et le cas échéant on transforme un composé de formule I ainsi obtenu en un autre composé de formule I.

29 .- Procédé de préparation des composés
25 de formule I selon la revendication 12, selon lequel on réduit un composé de formule VII selon la revendication 28, et le cas échéant on transforme un composé de formule I ainsi obtenu en un autre composé de formule I.

30 .- Procédé de préparation des composés
30 de formule I selon la revendication 12, selon lequel on réduit un composé de formule X



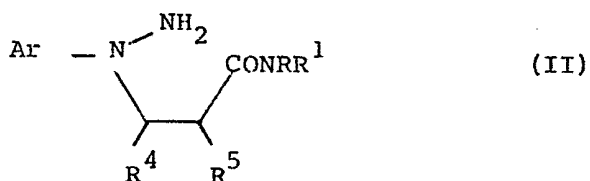
$-\text{CH}_2\text{R}^9$ étant le radical R^1 défini à propos de la formule I, ou bien, si R^1 est un méthyle, R^9 pouvant être un groupe alcoxy, et le cas échéant on transforme un composé I ainsi obtenu en un autre composé I.

31.- Procédé selon la revendication 30, dans lequel le composé de formule X est réduit par l'hydruure de lithium-aluminium.

32.- Procédé selon la revendication 30 ou 31, dans lequel on réduit la 3-formamido-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline pour obtenir la 3-méthylamino-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-pyrazoline.

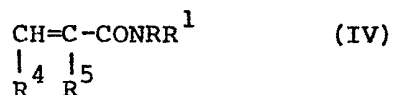
33.- Les composés de formule II

10



15 dans laquelle les divers symboles ont les mêmes significations que pour la formule I de la revendication I.

34.- Procédé de préparation des composés de formule II selon la revendication 33, selon lequel on fait réagir le composé correspondant de formule III avec
20 le composé correspondant de formule IV:



25