

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 124600

Int. Cl. C 07 d 49/18 kl. 12p-8/01

Patentsøknad nr. 3956/69 Inngitt 3.10.1969
Løpedag -
Søknaden alment tilgjengelig fra 6.4.1970
Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 8.5.1972
Prioritet begjært fra: 4.10.1968 Storbritannia,
nr. 47 297

LABAZ Société Anonyme,
39 Avenue Pierre Ier de Serbie,
Paris 8e, Frankrike.

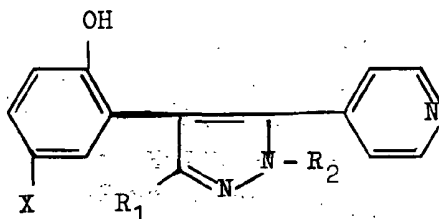
Oppfinnere: Fernand Binon, 141, Avenue Ste Anne,
Strombeek-Bever, Belgia og Jay Morton Beiler,
8104 Douglas Road, Philadelphia, Pa. 19118, USA.

Fullmektig: Cand. mag. Johan H. Gørbitz.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
aktive pyrazolderivater.

Denne oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pyrazolderivater.

Pyrazolderivatene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, har den generelle formel:



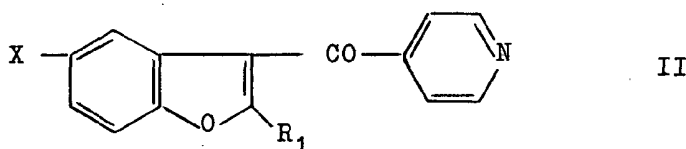
hvor R_1 og R_2 , som kan være like eller forskjellige, betyr hydro-

124600

gen, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl eller n-butyl, og X betyr hydrogen, hydroksy, metyl, metoksy, klor eller brom.

Oppfinnelsen omfatter også fremstilling av de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I.

Forbindelsene med formel I fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved at et 3-benzofurylketon med den generelle formel:



hvor R_1 og X har de ovenfor angitte betydninger, oppvarmes med hydrazinhydrat eller med et alkylhydrazin, det tilsvarende pyrazolderivat som dannes, isoleres, og eventuelt omdannes det til det ønskede ugiftige salt.

Utgangsmaterialene som representeres ved formel II, kan for eksempel fremstilles ved omsetning av hydrokloridet av isonikotinoylklorid med et 2-alkyl-benzofuran, eventuelt substituert i 5-stillingen, ved metoden beskrevet i *Chimie Therapeutique* 2, 119, 1967, eller, når 2-alkylgruppen er erstattet med et hydrogenatom, ved metoden beskrevet i *Bull.Soc. Chim.France* 1952, 1056-1060.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er funnet å være i besittelse av biologisk aktivitet i dyrelegger. Særlig er det funnet at forbindelser med formel I er i besittelse av den uvanlige egenskap at de utøver en polyvalent antiviral virkning ved at de har vist seg å være effektive mot både RNA og DNA viruser og mer spesielt mot myxovirus, adenovirus, rhinoviruser og forskjellige viruser av Herpesgruppen. Det er videre funnet at forbindelser som omfattes av formel I, har en tendens til å påvirke celledeling og stoffskifte. Eksempler på slike forbindelser er 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol, dets 5-metyl-, 5-n-propyl-, 5-isopropyl- og 5-n-butyl-homologer, 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksy-5-metoksyfenyl)-5-metylpyrazol, 2-metyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol og dets 2-isopropyl- og 2-n-butyl homologer.

Biologiske undersøkelser er foretatt for å bestemme aktiviteten av forbindelsene som faller innenfor definisjonen

124600

av formel I, med hensyn til visse viruser av RNA og DNA gruppene. Virusene ble gitt i dødelige fortynninger laget av multiplummer av konsentrasjonen som er nødvendig for å drepe 50 % av ubehandlede dyr (LD_{50}).

Når det gjelder RNA klassen av virus, ble tre typer forsøk (forsøk 1, 2 og 3) utført på mus under anvendelse av forskjellige influensavirus.

Forsøk nr. 1 (Mus-overlevningsprøve).

Musene ble først delt i to grupper. Dyrene i den ene gruppe ble gitt, enten ved intraperitoneal (IP) eller ved oral (PO) vei, forbindelsen som skulle undersøkes, suspendert i 0,25 % karboksymetylcellulose. En time senere ble de infisert med en fortynning av virusen i aerosol. Ytterligere doser av forbindelsen under prøvning, i de samme konsentrasjoner som den første, ble derefter gitt samme vei 3, 24, 48 og 72 timer etter infiseringen. Dyrene fra den annen gruppe, som utgjorde kontrollgruppen, ble infisert på samme måte som de behandlede dyr, men mottok ikke noen forbindelse med formel I.

I løpet av forsøket, som varte i 15 dager, ble de følgende data registrert:

- Gjennomsnittelig dødsdag (GDD) uttrykt i dager for både behandlede grupper og kontrollgrupper.
- Forholdet mellom GDD for behandlede dyr og GDD for kontroll-dyr, som gir overlevningsindeksen (OI). OI ble ansett som betydelig hvis den oversteg 1,24.
- Prosentdelen behandlede dyr som overlevde ved slutten av forsøket.

De forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen, som ble anvendt ved den første serie av undersøkelser, var 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol (Forbindelse A), dets 5-metyl- (Forbindelse B), 5-n-propyl- (Forbindelse C), 5-isopropyl- (Forbindelse D) og 5-n-butyl- (Forbindelse E) homologer, 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksy-5-metoksyfenyl)-5-metylpyrazol (Forbindelse F), 2-metyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol (Forbindelse G) og dets 2-isopropyl- (Forbindelse H) og 2-n-butyl- (Forbindelse I) homologer.

De følgende resultater ble registrert:

124600

4

Forbindelse	Administrasjonsvei	Dose mg/kg	Overlevning		Virusdose Multiplum av LD ₅₀
			%	O.I.	
A	IP	500	37,5	1,71	25
	IP	50	0	1,37	25
	PO	500	33,3	1,71	56
B	IP	500	0	1,29	56
C	IP	500	50	1,84	32
D	IP	500	100	2,69	13
	IP	50	0	1,31	13
	IP	5	0	1,36	13
	PO	500	60	2,14	16
	PO	50	40	1,67	16
E	IP	500	10	1,62	56
	IP	50	10	1,30	56
F	IP	500	0	1,29	28
G	IP	500	60	2,17	25
	IP	50	0	1,30	25
H	IP	500	30	1,91	21
	IP	50	0	1,35	21
I	IP	500	14	1,91	21
	IP	50	0	1,48	21
	IP	5	0	1,32	21

Ved en annen serie undersøkelse med forbindelsene A og D, men med andre influensaviruser, ble de følgende resultater oppnådd:

124600

Forbindelse	Dose mg/kg	Administrasjonsvei	Virus	Virusdose multiplum av LD ₅₀	Overlevning	
					%	O.I.
A	500	IP	Jap 305	32	60	2,04
	50	IP		32	10	1,34
	500	PO		3,2	66	1,43
	50	PO		3,2	60	1,43
	5	IP		20	20	1,34
A	500	IP	Maryland B	79	10	1,47
	500	PO		79	12	1,52
A	500	IP	Swine A	14	50	1,52
D	500	PO	Jap 305	15	100	2,12
	50	PO		15	30	1,31
	500	IP		22	70	2,16

Hvis 1,24 blir tatt som det minimale overlevningsindekstall av betydning, viser de foregående tabeller at de undersøkte forbindelser var effektive til å forlenge levetiden for mus utsatt for dødelige fortynninger av forskjellige influensaviruser.

Forsøk nr. 2 (48-timers musprøve).

Dette forsøk ble foretatt for å studere virkningene av forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen på forskjellige virusser under de tidlige trinn av virusvekst-syklusen i mus.

Musene ble delt i tre grupper. De første to grupper mottok en dose av forbindelsen under prøvning, den ene gruppe ad intraperitoneal vei (IP) og den annen ad oral vei (PO). En time senere ble alle tre grupper infisert med en fortynning av virusen i aerosol. Ytterligere doser av forbindelsen under prøvning, i de samme konsentrasjoner som i den første, ble derefter gitt til de første to grupper samme vei tre timer og 24 timer etter infisering. Den tredje, ubehandlede gruppe utgjorde kontrollgruppen. 48 timer etter infisering ble de behandlede grupper avlivet samtidig med kontrollgruppen. Lungene fra hver gruppe ble fjernet, samlet separat for hver gruppe og malt i et hydrolysat av kasein for å danne tre 10 % homogenater. To serier av fortynninger, i hvilke hver fortynning var 1/10 av konsentra-

124600

sjonen av den foregående fortynning, ble fremstilt fra homogenatene erholdt fra de behandlede dyr. Disse fortynninger ble deretter injisert i 11 dager gamle fosterholdige kyllingegg (0,2 ml/egg) for titrering av egg-infeksjonsevnen for virusen fra muselungematerialet. 6 egg ble infisert med hver fortynning av virusen. Etter inkubering i 48 timer ved 37°C ble eggene avkjølt og den allantoiske væske fra eggene ble oppsamlet. Et hemagglutineringsmønster ble erholdt ved å sette 0,5 ml av en frisk 0,5 % suspensjon av kylling-erythrocyter til et likt volum allantoisk væske fra hvert egg. Den titer ved hvilken 50 % endepunktet for egg-infeksjonsevne (EID_{50}) forekom, ble beregnet på grunnlag av resultatene fra hemagglutineringsprøven. Disse resultater ble sammenlignet med resultatene oppnådd ved den samme prosess under anvendelse av lungematerialet fra kontrolldyrene. En reduksjon av EID_{50} på én log sammenlignet med kontrollverdien, ble ansett som betydelig.

Den forbindelse fremstilt i henhold til oppfinnelsen som ble anvendt, var 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol. Resultatene oppnådd med denne forbindelse mot de forskjellige anvendte virus er gjengitt i det følgende:

Virus	Forbindelse		Log reduksjon sammenlignet med kontroll	Virusdose, multiplum av LD_{50}
	Dose mg/kg	Vei		
Influenta PR8	500	IP	-1,87	Ikke fastslått
	50	IP	-1,69	
	5	IP	-1,41	
	500	PO	-1,07	
	50	PO	-1,21	
Jap 305	50	IP	-1,53	20
		i HCl		
	500	PO	-2,5	
	50	PO	-2,7	
Swine A	5	PO	-2,0	3,2
	500	IP	-1,8	
	50	IP	-1,0	
	50	PO	-1,4	
	5	PO	-1,1	14

124600

Forsøk nr. 3 (Intranasal).

Forsøk ble utført for å bestemme effektiviteten mot en influensavirus av 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol Forbindelse A) administrert intranasalt til mus. Prøveforbindelsen ble gitt i forskjellige konsentrasjoner på forskjellige tidspunkter før infiseringen med aerosol med en passende fortynning av virusen. Resultatene erholdt med en 10 % suspensjon av prøveforbindelsen sammenlignet med resultatene erholdt med fortynningsmiddelet anvendt for suspensjonen, i mus infisert med 25 multiplummer av LD₅₀ dosen av virusen, er gjengitt i det følgende:

Middel	Tid for administrering før infisering	Overlevning			Virusdose, multiplum av LD ₅₀
		%	GDD	O.I.	
Forbindelse A	6 timer	50	11,80	1,90	25
	4 timer	60	11,70	1,88	25
	2 timer	70	12,80	2,07	25
	30 min.	40	11,80	1,90	25
Fortynningsmiddel	6 timer	0	5,97	0,964	25
	30 min.	0	5,70	0,920	25
Virus alene		0	6,20	-	25

Resultatene viste at prøveforbindelsen hadde en tydelig beskyttende virkning ved ethvert tidspunkt for administrering. Mellom 40 og 70 % av dyrene overlevde prøveperioden, sammenlignet med 100 % dødelighet for de ubehandlede kontrolldyr. Overlevningsperioden for de behandlede dyr som døde, ble øket til omtrentlig den dobbelte av den tilsvarende periode for kontrolldyrene. Varighet av virkningen var markert eftersom det ikke ble iaktatt noen betydelige forskjeller mellom resultatene erholdt med de forskjellige administrasjonstider for prøveforbindelsen.

En lignende intranasal prøve utført med forskjellige konsentrasjoner av 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-isopropylpyrazol (Forbindelse D) i en suspensjon administrert 30 minutter før infisering med aerosol med influensavirus Jap 305, gav de følgende resultater:

124600

8

Forbindelse D konsentrasjon	Antall doser	Overlevning			Virusdose, multiplum av LD ₅₀
		%	GDD	O.I.	
10 %	1	60	13,00	1,84	15
5 %	1	30	9,76	1,38	15
2,5 %	1	40	10,50	1,49	15

Andre forsøk ble utført for å bestemme den hemmende virkning av 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol (Forbindelse A) og av 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksy-fenyl)-5-iso-propyl-pyrazol (Forbindelse D) på forskjellige typer rhinovirus.

Ved hver prøve ble to kulturer av menneskefoster-lunge fremstilt, hvorav den ene var behandlet med den ovennevnte forbindelse, mens den annen tjente som kontroll. Kulturene ble derefter infisert med en stamme av rhinovirus. Forbindelse A ble anvendt i konsentrasjoner på 50 og 75 mikrogram/ml og forbindelse D i en konsentrasjon på 50 mikrogram/ml, og forbindelsene ble ansett som effektive hvis den cytopatogene virkning av rhinovirusen ble redusert med minst 75% sammenlignet med kontrollkulturen. Denne cytopatogene virkning ble bestemt ved å telle antall plaquer dannet av ødelagte celler.

For forbindelse A ble syv mennesketyper av rhinovirus anvendt, og de følgende resultater registrert:

Type	<u>Rhinovirus</u> Stamme	<u>Aktivitet</u> (+ = aktiv)
3	prototyp	+
5	prototyp	+
6	SF1349	+
7	SF1470	+
8	prototyp	+
9	prototyp	+
14	prototyp	+

For forbindelse D ble 25 typer rhinovirus av menneske-opprinnelse anvendt, og de følgende resultater oppnådd:

<u>Rhinovirus</u> Stamme	<u>Aktivitet</u> (+ = aktiv)
1059	+
SF 299	+
Sals Norn	+
Cor 27	+
JH	-

124600

SF 704	+
HGP	-
SF 1349	+
SF 1470	+
Cor 12	+
Cor 13	+
Cor 14	+
Cor 16	+
Cor 23	-
NIH 1734	+
NIH 11757	-
Cor 15	+
Cor 17	+
Cor 18	+
Cor 19	+
Cor 51	+ (litt)
Cor 22	+ (litt)
Cor 24	-
33342	+ (litt)
Feb	+ (litt)

Det ble utført en annen serie forsøk, ved hvilken de hemmende konsentrasjoner av 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol mot forskjellige mennesketyper av rhinovirus ble bestemt ved gradientplate-plaque-reduksjonsteknikken. Kulturer av HeLa kreftceller ble anvendt, og to ble laget for hver prøve. En kultur ble behandlet med den ovenstående forbindelse som ble påført i gradient, mens den annen kultur tjente som kontroll. Begge kulturer ble derefter infisert med en mennesketype av rhinovirus. Den hemmende konsentrasjon ble bestemt ved å måle hemningssonen på cellearket. Seks typer rhinovirus ble anvendt, og de følgende resultater ble registrert.

<u>Rhinovirus</u>		<u>Minimum Hemmende konsentrasjon (mikrogram/ml)</u>	<u>Aktivitet</u> + = aktiv - = inaktiv
<u>Type</u>	<u>Stamme</u>		
14	1059	30	-
27	Cor.28	15-16	+
39	209	ca. 16	+
44	F01 3744	30	-
50	A ₂ No. 58	ca. 25	+
55	Wis 315E	20	+

Endelig ble forsøk utført på mennesker med 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksy-fenyl)-5-isopropyl-pyrazol for å bestemme effektiviteten av denne forbindelse mot infeksjon av en rhinovirusstamme, type 39. 12 frivillige ble delt i to like grupper. De fikk alle en flaske med nesedråper. For en gruppe inneholdt flasken den ovenfor angitt forbindelse. Behandling begynte 24 timer før infeksjon. I 6 dager ble det lagt merke til slike symptomer som nysing, rennende nese, tilstøpning av pusteorganene, sår hals, hosting, hodepine og skjelving. For å muliggjøre måling av den forebyggende virkning av forbindelsen ble en verdi gitt for hvert symptom i henhold til alvorlighetsgraden, varierende fra 0 for mangel på symptom til 4 for sterk grad av symptom. På grunnlag av denne bedømmelse ble det iaktatt at alvorligheten av symptomene blandt de frivillige som hadde blitt infisert, nådde et totalt tall på 24, mens tallet for de frivillige som hadde mottatt forbindelsen fremstilt ifølge forbindelsen, bare var 10.

Når det gjelder virusser av DNA-gruppen, ble vevkulturprøver utført for å bestemme aktiviteten av 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol mot Herpes Simplex. Det anvendte forsøksmateriale var kaninnyrevev. Ved en prøve som omfattet forbehandling av virus med forbindelsen, ble like volumer av forbindelsen og av virusen inkubert sammen i prøverør i én time ved romtemperatur. Denne blanding ble derefter innpodet i en flaske inneholdende kaninnyrevevet. Flasken ble inkubert ved 36°C i to timer, hvorefter væskene ble kassert, og 5 ml av et beleggmateriale ble tilsatt. Etter 4 dager ble belegg materialet fjernet, og krystallfiolett ble tilsatt i 5 minutter. Plaquene fremkom som klare områder i en blå bakgrunn. En plaque-reduksjon på 50% ble ansett som betydelig. Den samme prosess ble fulgt i et annet forsøk, med den unntagelse at kaninnyrevevet først ble infisert og forbindelsen ble innført i belegg materialet. Det ble funnet at en dose på 250 mikrogram forårsaket 60% plaquereduksjon ved den første undersøkelse og 100% plaquereduksjon ved den annen.

Et annet forsøk ble utført med den samme forbindelse for å bedømme dens virkning mot Herpes-frembragt keratitt i kaninøye. Forbindelsen ble anvendt lokalt i konsentrasjoner på 2, 1 og 0,5%, og det ble funnet at for alle tre dose-mengder hemmet forbindelsen dannelsen av geografiske keratitt-skader sammenlignet med de infiserte kontrolldyr.

Biologiske forhåndsundersøkelser har vist at forbindelser som faller innenfor definisjonen av formel I, utøver en virkning mot adenoviruser, parainfluenzavirus og rhinoviruser.

Det skal forstås at for terapeutisk bruk vil forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen normalt admini-

streres i form av farmasøytiske preparater inneholdende som en vesentlig aktiv bestanddel minst én slik forbindelse sammen med et farmasøytisk bæremiddel. Bæremiddelet kan være et fortynningsmiddel eller eksipiens av den type som normalt anvendes for fremstilling av legemidler klare til bruk, for eksempel laktose, potetstivelse, maisstivelse, talk, magnesiumstearat, polyvinylpyrrolidon, et salvegrunnlag eller et emulgerende medium.

Preparatet lages i en form som er egnet for den ønskede administreringsmåte, som kan være oral eller topisk. Med betegnelsen "topisk" skal her forstås alle administreringsveier andre enn per os, per rectum og ved injeksjon. Preparatet kan hensiktsmessig lages i separate doseenheter som passer til den ønskede form for administrering. Doseenheten kan således være for eksempel en tablett, pille, innpakket pulver eller kapsel for oral administrering, dråper eller spray for intranasal administrering, eller en steril salve pakket i en egnet beholder så som tupe eller krukke for topisk anvendelse. Mengden av aktiv bestanddel i hver doseenhet for innvending administrering vil være slik at én eller flere enheter er nødvendig for hver terapeutisk administrering. Doseenheten kan for eksempel inneholde fra 50 mg til 10 g av den aktive bestanddel alt etter administreringstypen.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

Fremstilling av 2-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol og dets hydroklorid

I en 20 liter, trehalset reaktor utstyrt med en stige-kjøler, en dryppetrakt og en mekanisk rører, ble anbragt 1455 g (5,80 mol) 3-etyl-3-isonikotinoylbenzofuran og 10 l isopropanol.

Den resulterende oppløsning ble omrørt, og 447 ml 98 % hydrazinhydrat oppløst i 1455 ml isopropanol ble langsomt tilsatt. Under operasjonen steg reaksjonsmediets temperatur gradvis, slik at temperaturen var nådd 60°C da all hydrazinhydrat-oppløsningen var tilsatt. Oppløsningen ble tilbakesløpsbehandlet i 15 minutter og ble derefter avkjølt til romtemperatur. Det dannede bunnfall ble sentrifugert ut og vasket med 500 ml isopropanol.

På denne måte fikk man en første fraksjon på 1175 g 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol.

Isopropanol-moderluten ble inndampet under vakuum inntil det ble dannet nye krystaller, som derefter ble sentrifugert ut og tatt opp i to liter isopropanol. Suspensjonen ble sentrifugert og en annen fraksjon på 250 g av det ønskede produkt ble oppnådd.

Den totale mengde 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol som således ble fremstilt, var 1425 g, som representerte et utbytte på 92,8 %, sm.p. 243-244°C.

I det foregående eksempel kan etanol eller metanol anvendes istedenfor isopropanol, og sluttproduktet kan renses ved krystallisasjon fra etanol eller metanol istedenfor isopropanol.

For å fremstille hydrokloridet ble 53 g (0,2 mol) 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol suspendert i 300 ml isopropanol. Til denne suspensjon ble satt 20 ml konsentrert saltsyre (37 %) og 20 ml destillert vann, og suspensjonen ble oppvarmet inntil pyrazolet var fullstendig oppløst. Den varme oppløsning ble derefter ført gjennom et filter, og filtratet ble avkjølt under langsom omrøring. De dannede hydrokloridkrystaller ble filtrert ut, vasket over et filter med isopropanol og tørret under vakuum. Utbytte: 51,8 g (86 %).
Sm.p.: Spaltning ved ca. 260°C.

Ved den samme fremgangsmåte som beskrevet i det foregående eksempel ble de følgende forbindelser fremstilt fra de angitte utgangsforbindelser:

Fra 2-metyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 80°C ble fremstilt

3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-metylpyrazol, sm.p. 260°C.

Fra 2-n-butyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 52°C ble fremstilt

3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-n-butylpyrazol, sm.p. 238°C.

Fra 2-n-propyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, k.p. 145-150°C/0,005 mm Hg ble fremstilt 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-n-propylpyrazol, sm.p. 250°C.

Fra 2-metyl-3-isonikotinoyl-5-metoksy-benzofuran, sm.p. 45°C ble fremstilt 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksy-5-metoksyfenyl)-5-metylpyrazol, sm.p. 232°C.

Fra 2-etyl-3-isonikotinoyl-5-klor-benzofuran, sm.p. 98°C ble fremstilt 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksy-5-klorfenyl)-5-etylpyrazol, sm.p. 298°C.

Fra 2-etyl-3-isonikotinoyl-5-metyl-benzofuran, sm.p. (Hydroklorid) 170°C (spaltn.) ble fremstilt

3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksy-5-metylphenyl)-5-etylpyrazol, sm.p. 276°C.

Fra 2-etyl-3-isonikotinoyl-5-bromo-benzofuran, sm.p. 90°C ble fremstilt 3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksy-5-bromfenyl)-5-etylpyrazol, sm.p. 290°C.

Fra 2-isopropyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. (Hydroklorid) 165°C (spaltn.) ble fremstilt

3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-isopropylpyrazol, sm.p. 222°C.

Fra 3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 145°C ble fremstilt

3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-pyrazol, sm.p. 220°C.

Eksempel 2

Fremstilling av 2-metyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol

I en en-liter kolbe utstyrt med en stigejæler ble anbragt 45 g (0,18 mol) 2-etyl-3-isonikotinoylbenzofuran, 400 ml absolutt metanol og 27 g metylhydrazin. Oppløsningen ble tilbakeløpsbehandlet i 10 timer og ble derefter avkjølt til romtemperatur. Det dannede bunnfall ble sentrifugert, vasket med en liten mengde absolutt etanol og tørret under vakuum. Det resulterende produkt ble omkrystallisert fra absolutt etanol. På denne måte fikk man 33,9 g 2-metyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol, sm.p. 236°C. Utbytte: 68 %.

For å fremstille hydrokloridet ble 50 g (0,18 mol) 2-metyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol suspensert i 250 ml isopropanol. Til denne suspensjon ble satt 16,2 ml konsentrert saltsyre (37 %), og suspensjonen ble oppvarmet inntil pyrazolet var fullstendig oppløst. Den varme oppløsning ble derefter ført gjennom et filter, og filtratet ble avkjølt under langsam omrøring. De dannede hydrokloridkrystaller ble filtrert ut, vasket over et filter med isopropanol og tørret under vakuum. Utbytte: 45 g (80,3 %). Sm.p.: Spaltning ved ca. 230°C.

9 Ved den samme fremgangsmåte som beskrevet ovenfor, ble de følgende forbindelser fremstilt fra de angitte utgangsmaterialer:

Fra 2-metyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 80°C og metylhydrazin ble fremstilt 2,5-dimetyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl) pyrazol, sm.p. 213°C.

Fra 2-isopropyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. (HCl) 165°C og metylhydrazin ble fremstilt

2-metyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-isopropylpyrazol, sm.p. 247°C.

Fra 2-n-butyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 52°C og metylhydrazin ble fremstilt 2-metyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-n-butylpyrazol, sm.p. 126°C.

Fra 2-metyl-3-isonicotinoyl-benzofuran, sm.p. 80°C og etylhydrazin ble fremstilt 2-etyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-metylpyrazol, sm.p. 158°C.

Fra 2-etyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 58°C og etylhydrazin ble fremstilt 2,5-dietyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-pyrazol, sm.p. 191°C.

Fra 2-n-butyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 52°C og etylhydrazin ble fremstilt 2-etyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-n-butylpyrazol, sm.p. 163°C.

Fra 2-etyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 58°C og n-propylhydrazin ble fremstilt 2-n-propyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol, sm.p. 175°C.

Fra 2-metyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 80°C og isopropylhydrazin ble fremstilt 2-isopropyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-metylpyrazol, sm.p. 217°C.

Fra 2-etyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 58°C og isopropylhydrazin ble fremstilt 2-isopropyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol, sm.p. 172°C.

Fra 2-isopropyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. (HCl) 165°C og isopropylhydrazin ble fremstilt 2,5-diisopropyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)pyrazol, sm.p. 177°C.

Fra 2-n-butyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 52°C og isopropylhydrazin ble fremstilt 2-isopropyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-n-butylpyrazol sm.p. 164°C.

Fra 2-etyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 58°C og n-butylhydrazin ble fremstilt 2-n-butyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol, sm.p. 170°C.

Fra 2-isopropyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. (HCl) 165°C og n-butylhydrazin ble fremstilt 2-n-butyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-isopropylpyrazol, sm.p. 212°C.

Fra 2-n-butyl-3-isonikotinoyl-benzofuran, sm.p. 52°C og n-butylhydrazin ble fremstilt

2,5-n-dibutyl-3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-pyrazol, sm.p. 121°C.

124600

Tabletter ble fremstilt ved granulering og pressing av de følgende bestanddeler i henhold til kjente metoder:

<u>Bestanddel</u>	<u>mg pr. tablett</u>
3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol	200
Laktose	200
Maisstivelse	55
Polyvinylpyrrolidon	20
Talk	10
Alginsyre	10
Magnesiumstearat	3,5
Kiselsyre	<u>1,5</u>
	500 mg.

En salve egnet for topisk administrering ble fremstilt i henhold til kjente farmasøytiske metoder fra de følgende bestanddeler:

3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol	2 g
Salvegrunnlag	<u>98 g</u>
	100 g

Suspensjoner for nasal instillering inneholdende henholdsvis 5 % og 10 % aktiv forbindelse ble fremstilt i henhold til kjente farmasøytiske metoder fra de følgende bestanddeler:

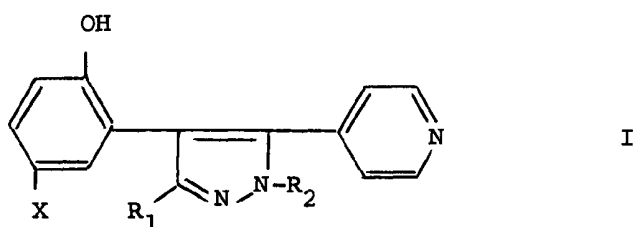
	<u>5 %</u>	<u>10 %</u>
3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol	5 g	10 g
Propylenglykol	5 g	5 g
Antiskum-emulsjon "AF"	0,1 g	0,1 g
"Polysorbat 80"	0,1 g	0,1 g
Metyl-p-oksybenzoat ("Nipagine")	0,1 g	0,1 g
Propyl-p-oksybenzoat ("Nipazol")	0,015 g	0,015 g
Metylcellulose 4000 cP	0,65 g	0,5 g
Vann (destillert)	til 100 ml	100 ml.

En 1 % oppløsning for nasal administrering ble fremstilt fra de følgende bestanddeler:

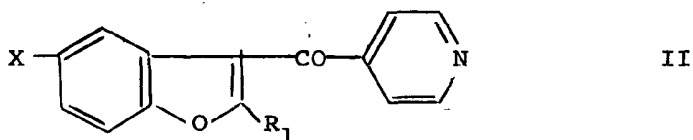
3-(4-pyridyl)-4-(2-hydroksyfenyl)-5-etylpyrazol hydroklorid	1 g
Vann	til 100 ml.

124600

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pyrazolderivater med formelen:



hvor R_1 og R_2 , som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl eller n-butyl, og X betyr hydrogen, hydroksy, metyl, metoksy, klor eller brom, og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, k a r a k t e r i s e r t v e d at et 3-benzofurylketon med den generelle formel:



hvor R_1 og X har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med en hydrazinforbindelse med den generelle formel H_2N-NHR_2 , hvor R_2 har de ovenfor angitte betydninger, for å danne det ønskede substituerte pyrazol, som derefter kan omsettes med den passende syre for å danne det ønskede salt.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at 2-isopropyl-3-isonikotinoyl-benzofuran omsettes med hydrazinhydrat.

Anførte publikasjoner:

J.Munch-Petersen & Gregers Østrup: "Organisk kemisk Syntese", København 1964, 2.utg. s.466