



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2271/86	(51) Int.Cl.5	C 07 D 231/20
(22) Indleveringsdag: 16 maj 1986		A 61 K 31/415
(41) Alm. tilgængelig: 21 nov 1986		C 07 D 231/28
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 09 jan 1995		C 07 D 231/56
(86) International ansøgning nr.: -		
(30) Prioritet: 20 maj 1985 JP 105798/85    07 nov 1985 JP 248057/85		

(73) Patenthaver: \*MITSUBISHI KASEI CORPORATION; 5-2, Marunouchi, 2-chome; Chiyoda-ku, Tokyo, JP

(72) Opfinder: Hiroyoshi \*Nishi; JP, Toshiaki \*Watanabe; JP, Satoshi \*Yuki; JP, Yasuhiro \*Morinaka; JP, Katsuhiko \*Iseki; JP, Hiroko \*Sakurai; JP

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Farmaceutiske præparater indeholdende pyrazolonderivater som aktiv bestanddel og anvendelsen af pyrazolonderivater til fremstilling af farmaceutiske præparater

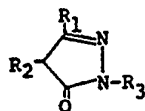
(56) Fremdragne publikationer

DK freml.skrift nr. 136155  
EP offl.g.skrift nr. 126651

(57) Sammendrag:

2271-86

Et profylaktisk og terapeutisk middel til anvendelse ved kredsløbsforstyrrelser omfatter et pyrazolonderivat med formlen



hvori R<sup>1</sup> betegner hydrogen, arylgruppe, alkyl med 1 til 5 carbonatomer eller alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3 til 6 carbonatomer, R<sup>2</sup> betegner hydrogen, aryloxy, arylmercapto, alkyl med 1 til 5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med 1 til 3 carbonatomer, eller R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> sammen udgør alkylen med 3 til 5 carbonatomer, og R<sup>3</sup> betegner hydrogen, alkyl med 1 til 5 carbonatomer, cycloalkyl med 5 til 7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1 til 3 carbonatomer, benzyl, naphthyl eller phenyl, som er usubstitueret eller substitueret med 1 til 3 substituent, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra gruppen bestående af alkyl med 1 til 5 carbonatomer, alkoxy med 1 til 5 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1 til 3 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med ialt 2 til 5 carbonatomer, alkylmercapto med 1 til 3 carbonatomer,

fortsættes

2271-86

alkylamino med 1 til 4 carbonatomer; dialkylamino med ialt 2 til 8 carbonatomer, halogen, trifluormethyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf som aktiv bestanddel.

Midlet anvendes profylaktisk og terapeutisk ved kredsløbsforstyrrelser, især som inhibitor imod lipid peroxidering og/eller til normalisering af cerebrale dysfunktioner.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte farmaceutiske præparater indeholdende pyrazolonderivater som aktiv bestanddel samt anvendelsen af pyrazolonderivater til fremstilling af sådanne præparater.

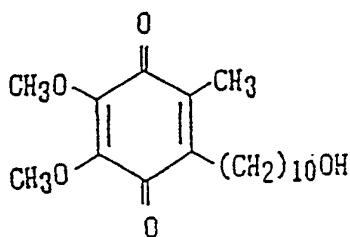
Ved cerebrale, cardiale eller perifere kredsløbsforstyrrelser, som skyldes iskæmi (den tilstand, hvor kun lidt blod føres til vævene), virker aktiv oxygen (OH•radikal, superoxid, etc.), som dannes i det omgivende væv på umættede fedtsyrer, inkl. arachidonsyre, der frigøres fra cellemembraner til dannelse af peroxiderede lipider. Sådanne forandringer vil ikke kun forekomme under iskæmi, men vil også blive accelereret og forøget yderligere ved reoxidering som følge af gentilførsel af blod efter iskæmi, hvorved der fremkaldes beskadigelse af cellemembranen, der er beriget med hensyn til umættede fedtsyrer, destruktion af omgivende væv, destruktion af blodkarendothelium, blodkarspasma eller cerebral ødem etc., og sygdomstilstanden vil forværres som følge af en ond cirkel af en række af disse reaktioner, som er velkendte i teknikken ("Cerebral Ischemia and Cell Disorder", udg. af Takao Asano, Neuron Co., 1980; "Cerebral Ischemia and Free Radical", udg. af Takao Asano, Neuron Co., 1983).

I det foreliggende betyder udtrykket "kredsløbsforstyrrelser" sygdomme, som skyldes kredsløbsforstyrrelse.

Hvis lipid peroxidering med aktiv oxygen kunne inhiberes med en ny type profylaktisk eller terapeutisk virkende middel mod kredsløbsforstyrrelser, som virker på sygdommens årsag, ville det til forskel fra den kendte medicin, som forbedrer cirkulationen ved forøgelse af blodstrømmen, være muligt at modvirke destruktion af cellemembraner, destruktion af blodkarendothelium, blodkarspasma, cerebral ødem etc. Især i de senere år er effektiviteten af sådanne kendte vasodilatorer blevet anset for tvivlsom, og det menes endog, at de har en temmelig skadelig virkning ved cerebral insufficiens på det akutte trin, hvilket understreger behovet for et sådant nyt farmaceutisk middel.

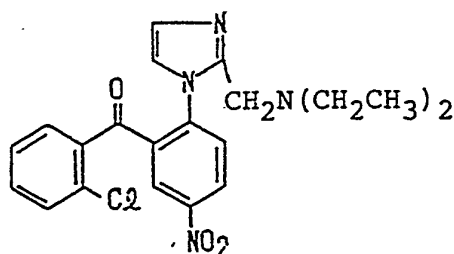
Som beskrevet ovenfor formodes det, at peroxiderede lipider dannes ved indvirkning af aktiv oxygen som et resultat af iskæmi. Som medikamenter, der kan inhibere lipid peroxidering med aktiv oxygen, kendes vitamin E, idebenon, der kan angives ved følgende formel -

5



(Biochemical and Biophysical Research Communications 125, 1046 (1984);  
 rapport fra Takeda Kenkyusho 44, 30 (1985)) og nizofenon, der kan angives ved følgende formel

15



20 (Journal of Neurochemistry, 37, 934 (1981)).

Disse medikamenter besidder imidlertid den ulempe, at vitamin E kun har utilfredsstillende virkning, at idebenon og nizofenon fremstilles ad omstændelige synteseveje, at idebenon anses for at give problemer ved fremstillingen af injektionspræparater som følge af, at idebenon er vanskeligt opløselig i vand, samt endvidere at nizofenon har kraftig depressiv virkning på centralnervesystemet [Study of Pharmaceuticals (Iyakuhi Kenkyu) 16, 1 (1985)].

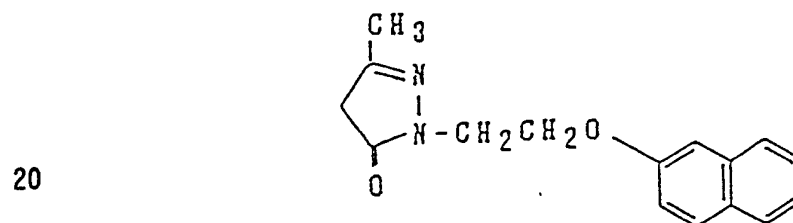
Som cerebrale kredsløbsforstyrrelser kan især nævnes forskellige cerebrale sygdomme, såsom cerebrovaskulære forstyrrelser, cerebrale dysfunktioner, vaskulær demens, cerebrovaskulære vævslæsioner, der følger med alderen etc. Ved disse sygdomme vil forekomme symptomer, såsom bevidsthedsforstyrrelser, nedsættelse af hukommelse, etc. som følge af cerebrale dysfunktioner, der kan påvises ved abnorme elektroencefalogrammønstre. Som medikamenter, der skal anvendes til profylakse og terapi ved disse cerebralforstyrrelser, foretrækkes derfor midler, som besidder antagonistisk virkning imod elektroencefalogrammets søvnigheds-  
 mønster under cerebral funktionsabnormalitet (abnormt electroencefalogram) (i det foreliggende benævnt som "elektroencefalogramnormalise-

ringsvirkning").

Som et medikament med en sådan farmakologisk aktivitet kendes tyro-  
tropinfrigørende hormon (TRH), som har den kemiske opbygning L-pyrro-  
glutamyl-L-histidyl-L-prolineamid [Neuropharmacology, 14, 489 (1975);  
5 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 193, 11 (1975)].  
Imidlertid indvirker TRH også på elektroencefalogrammet under normal  
tilstand, en virkning som klinisk set må betragtes som en bivirkning. Da  
TRH endvidere også er et tripeptid, må det befrygtes, at der er proble-  
mer med hensyn til stabiliteten i legemet eller i forbindelse med ab-  
10 sorption efter oral administrering, og intravenøs administrering er den  
eneste doseringsform på nærværende tidspunkt.

Fra teknikken kendes forskellige pyrazolonderivater.

Japansk uundersøgt patentbeskrivelse nr. 13766/1976 omhandler et  
pyrazolin-5-on-derivat og dets anvendelse som antitrombosemiddel, hvil-  
15 ket derivat kan angives ved følgende formel



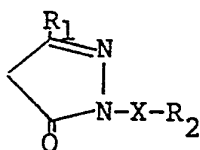
Japansk uundersøgt patentbeskrivelse nr. 141517/1984 omhandler an-  
vendelsen af samme forbindelse som et terapeutisk middel til anvendelse  
25 i forbindelse med hjerteinfarkt, inflammation, astma, etc. efter myo-  
kardial iskæmi.

Japansk uundersøgt patentbeskrivelse nr. 175469/1984 omhandler et  
pyrazolin-5-on-derivat og dets anvendelse som lipoxigenaseinhibitor,  
hvilket derivat har følgende formel



(hvor X betegner en gruppe  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ , etc., og R betegner en  
35 arylgruppe).

Japansk patentbeskrivelse nr. 512/1984 omhandler et pyrazolin-5-on-  
derivat og dets anvendelse som diuretisk middel, antihypertensivt middel  
og antithrombosemiddel, hvilket derivat har formelen

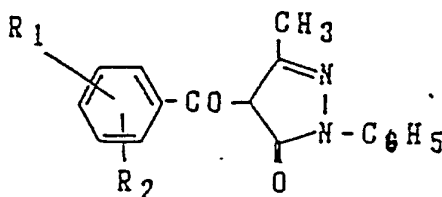


5 (hvor  $R_1$  betegner et hydrogenatom eller en aminogruppe,  $R_2$  betegner en arylgruppe, og X betegner en gruppe  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , etc.).

Disse derivater er imidlertid ikke af den type, hvor alle arylgrupperne er bundet direkte til pyrazolin-5-on-kernens 1-stilling, og der er slet ingen beskrivelse vedrørende virkningen på cerebrale dys-  
10 funktioner, herunder electroencefalogramnormaliseringsvirkningen.

Fra dansk fremlæggeskrift nr. 136.155 kendes 1-benzylpyrazol-5-oner, som er diuretisk og antihypertensivt virksomme.

Vesttysk patentskrift nr. 28 36 891 omhandler ligeledes et pyrazolin-5-on-derivat og dets anvendelse som antiinflammatorisk middel, hvil-  
15 ket derivat har følgende formel



20

(hvor  $R_1$  og  $R_2$  betegner et hydrogenatom eller en substituent).

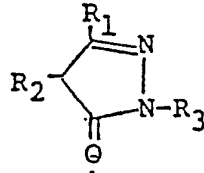
Der findes imidlertid ingen beskrivelse vedrørende den inhiberende  
25 virkning i forbindelse med lipid peroxidering med aktiv oxygen. En forbindelse angives at være effektiv i iskæmiske hjertesygdommemodeller, hvorved anvendes rotter, kaniner og hunde, men er ineffektiv i en model, hvorved anvendes grise, hos hvilke kredsløbstilstanden svarer til det menneskelige hjertes. Dette resultat stemmer vel overens med en rapport  
30 om, at den er ineffektiv til anvendelse ved iskæmiske hjertesygdomme hos mennesker (European Journal of Pharmacology, 114, 189 (1985)). Der er endvidere ingen beskrivelse vedrørende en specifik beskyttelsesvirkning ved genindstrømning efter cerebral iskæmi.

Det er således formålet med den foreliggende opfindelse at tilveje-  
35 bringe farmaceutiske præparater til inhibering af dannelsen af peroxidret lipid og præparater til profylaksis og terapi af kredsløbssygdomme forårsaget af iskæmi.

Der er i overensstemmelse hermed tilvejebragt et farmaceutisk præ-

parat til inhibering af dannelsen af peroxideret lipid, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at det som aktiv bestanddel omfatter et pyrazolonderivat med formlen

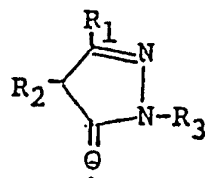
5



10 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf,  
 hvori  $R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryl-  
 oxy, arylmercapto, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med  
 1-3 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-5  
 15 carbonatomer,  $R_3$  betegner hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, cyclo-  
 alkyl med 5-7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, benzyl,  
 naphthyl eller phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med  
 1-3 substituenten, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra grup-  
 pen bestående af alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonato-  
 20 mer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med ialt 2-5  
 carbonatomer, alkylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkylamino med 1-4  
 carbonatomer, dialkylamino med ialt 2-8 carbonatomer, halogen, trifluor-  
 methyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid, bortset fra  
 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-methylpyrazol-5-on og 1-(4-chlorbenzyl)pyrazol-  
 25 5-on.

Endvidere er der tilvejebragt et farmaceutisk præparat til profyl-  
 laksis og terapi af kredsløbssygdomme, hvilket præparat er ejendommeligt  
 ved, at det som aktiv bestanddel omfatter et pyrazolonderivat med form-  
 len

30

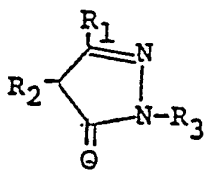


35

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf,  
 hvori  $R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryl-

oxy, arylmercapto, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-5 carbonatomer,  $R_3$  betegner hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, cycloalkyl med 5-7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, benzyl, naphthyl eller phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med 1-3 substituent, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra gruppen bestående af alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med ialt 2-5 carbonatomer, alkylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkylamino med 1-4 carbonatomer, dialkylamino med ialt 2-8 carbonatomer, halogen, trifluor-methyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid, bortset fra 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-methylpyrazol-5-on og 1-(4-chlorbenzyl)pyrazol-5-on.

Endelig anvendes ifølge opfindelsen et pyrazolonderivat med formlen

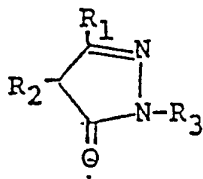


20

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvori  $R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryl-oxo, arylmercapto, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-5 carbonatomer,  $R_3$  betegner hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, cycloalkyl med 5-7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, benzyl, naphthyl eller phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med 1-3 substituent, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra gruppen bestående af alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med ialt 2-5 carbonatomer, alkylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkylamino med 1-4 carbonatomer, dialkylamino med ialt 2-8 carbonatomer, halogen, trifluor-methyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid, til fremstilling af et farmaceutisk præparat til inhibering af dannelsen af peroxidiseret lipid.

Ifølge opfindelsen anvendes også et pyrazolonderivat med formlen

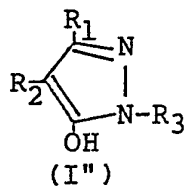
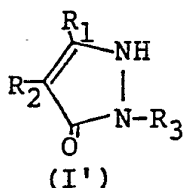




5

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf,  
 hvori  $R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alk-  
 10 oxycarbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryl-  
 oxy, arylmercapto, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med  
 1-3 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-5  
 carbonatomer,  $R_3$  betegner hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, cyclo-  
 alkyl med 5-7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, benzyl,  
 15 naphthyl eller phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med  
 1-3 substituentter, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra grup-  
 pen bestående af alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonato-  
 mer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy carbonyl med ialt 2-5 car-  
 bonatomer, alkylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkylamino med 1-4 car-  
 20 bonatomer, dialkylamino med ialt 2-8 carbonatomer, halogen, trifluor-  
 methyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid,  
 til fremstilling af et farmaceutisk præparat til profylakse og terapi af  
 kredsløbssygdomme forårsaget af iskæmi.

Omhandlede pyrazolonderivater med formel (I) kan også være opbygget  
 25 som vist i de følgende formler (I') eller (I'')



30

Forbindelserne med den i formel (I') eller (I'') viste opbygning  
 falder ind under definitionen af pyrazolonderivaterne med formel (I).

35 I pyrazolonderivatet med ovenstående formel (I) kan arylgruppen be-  
 tegnet med  $R_1$  omfatte phenyl og phenyl, som er substitueret med substi-  
 tuenter, såsom methyl, butyl, methoxy, butoxy, hydroxyl, chlor, etc.  
 Alkylgruppen med 1-5 carbonatomer, og som er betegnet med  $R_1$ ,  $R_2$  eller

$R_3$  kan omfatte methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl og lignende. Alkoxy-carbonylalkylgruppen med ialt 3-6 carbonatomer, og som er betegnet med  $R_1$ , kan omfatte methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl, propoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, methoxycarbonylpropyl og lignende. Aryloxygruppen, der er betegnet med  $R_2$ , kan omfatte phenoxy, p-methylphenoxy, p-methoxyphenoxy, p-chlorphenoxy, p-hydroxyphenoxy og lignende. Arylmercaptogruppen, som er betegnet med  $R_2$ , kan omfatte phenylmercapto, p-methylphenylmercapto, p-methoxyphenylmercapto, p-chlorphenylmercapto, p-hydroxyphenylmercapto og lignende. Hydroxyalkylgruppen med 1-3 carbonatomer, der er betegnet med  $R_2$  eller  $R_3$ , kan omfatte hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl og lignende. Cycloalkylgruppen med 5-7 carbonatomer, der er betegnet med  $R_3$ , kan omfatte cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl og lignende. Som substituent på phenylgruppen betegnet med  $R_3$  kan alkoxygruppen med 1-5 carbonatomer omfatte methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy og lignende; alkoxy-carbonylgruppen med ialt 2-5 carbonatomer kan omfatte methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl og lignende; alkylmercaptogruppen med 1-3 carbonatomer omfatte methylmercapto, ethylmercapto, propylmercapto og lignende; alkylaminogruppen med 1-4 carbonatomer omfatte methylamino, ethylamino, propylamino, butylamino og lignende, og dialkylgruppen med ialt 2-8 carbonatomer omfatte dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino og lignende.

Særlige eksempler på omhandlede pyrazolonderivat med formel (I) vises nedenfor.

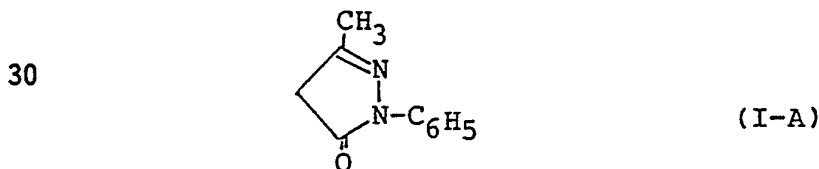
3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
 3-methyl-1-(2-methylphenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
 3-methyl-1-(3-methylphenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
 3-methyl-1-(4-methylphenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
 30 3-methyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-ethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 3-methyl-1-(4-propylphenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-butylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on, ---  
 1-(3-trifluormethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 35 1-(4-trifluormethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,

1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(4-ethoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
3-methyl-1-(4-propoxyphenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
1-(4-butoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
5 1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(3,4-dichlorophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(4-bromophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
10 1-(4-fluorophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(3-chlor-4-methylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(3-methylmercaptophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(4-methylmercaptophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
4-(3-methyl-5-oxo-2-pyrazolin-1-yl)benzoesyre,  
15 1-(4-ethoxycarbonylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
3-ethyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-phenyl-3-propyl-2-pyrazolin-5-on,  
1,3-diphenyl-2-pyrazolin-5-on,  
20 3-phenyl-1-(p-tolyl)-2-pyrazolin-5-on,  
1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
3,4-dimethyl-1-phenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
4-isobutyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
25 4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
3-methyl-4-phenoxy-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
3-methyl-4-phenylmercapto-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-phenyl-2H-indazol-3-on,  
3-(ethoxycarbonylmethyl)-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
30 1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1,3-dimethyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-ethyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on, ---  
1-butyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on, -  
35 1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-cyclohexyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-benzyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
1-( $\alpha$ -naphthyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,

- 1-methyl-3-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-methyl-3-(4-methylphenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-butylphenyl)-3-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
 3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 5 1-(4-butoxyphenyl)-3-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
 3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 10 1-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(3,4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-hydroxymethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 15 1-(4-aminophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-methylaminophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-ethylaminophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-butylaminophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-dimethylaminophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 20 1-(acetamidophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-cyanophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,

Nogle af de omhandlede pyrazolonderivater med formel (I) er kendte forbindelser, som kan anvendes som mellemprodukter ved fremstilling af  
 25 farvestoffer, etc., men disse forbindelsers anvendelse i farmaceutiske midler har hidtil været ukendt.

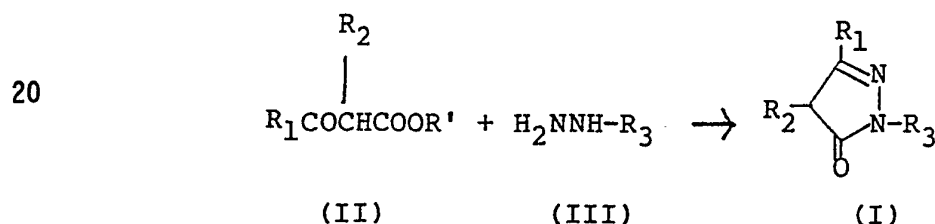
Især 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on med formel (I-A)



er en kendt forbindelse, som anvendes som udgangsmateriale ved fremstillingen af farvestoffer, og som er en metabolit af antipyrin [Drug  
 35 Metabolism and Disposition, 6, 228 (1978)], men anvendelsen deraf i farmaceutiske midler har ikke før været kendt. Det er imidlertid allerede blevet påvist, at denne forbindelse udviser en høj grad af sikkerhed

(intraperitoneal administrering til mus: LD<sub>50</sub> = 2012 mg/kg, oral administrering til rotter LD<sub>50</sub> = 3500 mg/kg) [Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 1981-1982] og heller ikke udviser karcinogenitet (National Cancer Institute Report, 1978, 891).

- 5 Farmaceutisk acceptable salte af pyrazolonderivaterne med formel (I) omfatter salte med mineralsyrer, såsom saltsyre, svovlsyre, brombrintesyre, phosphorsyre, etc., salte med organiske syrer, såsom methansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, eddikesyre, glycolsyre, glucuronsyre, maleinsyre, fumarsyre, oxalsyre, ascorbinsyre, 10 citronsyre, salicylsyre, nikotinsyre, vinsyre, etc., salte med alkali-metaller, såsom natrium, kalium, etc., salte med jordalkalimetaller, såsom magnesium, calcium, etc., salte med aminer, såsom ammoniak, tris-(hydroxymethyl)aminomethan, N,N-bis(hydroxyethyl)piperazin, 2-amino-2-methyl-1-propanol, ethanolamin, N-methylglucamin, L-glucamin, etc.
- 15 De omhandlede derivater med formelen (I) kan syntetiseres ved enhver metode, som er egnet til formålet, og et eksempel på en foretrukken metode vises nedenfor.



- 25 hvori R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har den ovenfor angivne betydning, og R' betegner en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer.

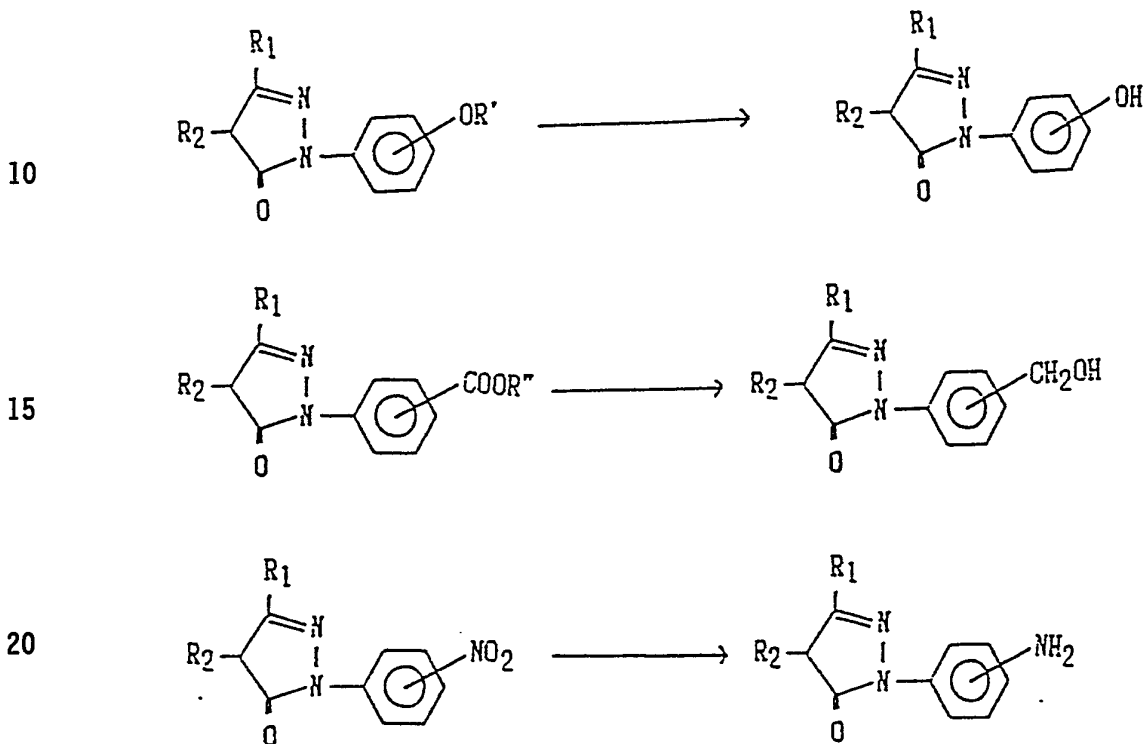
- Nærmere betegnet kan pyrazolonderivatet med formel (I) opnås ved at omsætte et β-ketosyrederivat med formel (II) med et hydrazinderivat med formel (III) enten i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel, såsom 30 alkoholer (f.eks. methanol, ethanol, etc.) eller aromatiske carbonhydrider (f.eks. benzen, toluen, etc.), eventuelt i nærvær af en katalysator, såsom en base (f.eks. kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriummethoxid, natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumacetat, etc.), en mineralsyre (f.eks. saltsyre, svovlsyre, brombrintesyre, etc.) eller en 35 organisk syre (f.eks. eddikesyre, para-toluensulfonsyre, etc.) ved en temperatur fra 10-200°C.

Specielt kan den ovenfor beskrevne forbindelse med formel (I-A) fremstilles ved at omsætte ethylacetoacetat og phenylhydrazin i nærvær

eller fravær af et opløsningsmiddel, eventuelt i nærvær af en katalysator, såsom en base eller en syre (Beilstein, 24, 20).

Når gruppen  $R_3$  betegner substitueret aryl, kan de omhandlede derivater med formel (I) i afhængighed af substituenten syntetiseres som

5 vist nedenfor



hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R'$  har den ovenfor angivne betydning, og  $R''$  betegner  
25 hydrogen, alkyl med 1-5 carbontomer eller alkoxy-carbonyl med ialt 2-6  
carbonatomer.

Pyrazolonderivatet med formel (I), hvori nævnte substituent er  
hydroxyl, kan opnås ved f.eks. at dekomponere en passende alkoxygruppe  
med brombrintesyre eller med en Lewissyre. Derivatet med formel (I),  
30 hvori nævnte substituent er en hydroxymethylgruppe, kan f.eks. opnås ved  
at reducere en carboxylsyre eller et derivat deraf med et passende re-  
duktionsmiddel, såsom lithialuminiumhydrid, natriumborhydrid eller di-  
boran. Omhandlede pyrazolonderivat med formel (I), hvori nævnte substi-  
tuent er amino, kan f.eks. opnås ved at reducere en nitrogruppe under  
35 passende betingelse, f.eks. med hydrogen-Pd/C, eller saltsyre-stanni-  
chlorid.

Ved klinisk anvendelse af et præparat ifølge opfindelsen foretræk-  
kes det oralt til en voksen at administrere en mængde svarende til en

dosis af omhandlede pyrazolonderivat med formel (I) på 1-100 mg 1-3 gange/dag. I tilfælde af intravenøs injektion foretrækkes det til en voksen at administrere en mængde svarende til en dosis af derivatet med formel (I) på 0,01-10 mg 2-5 gange/dag eller at injicere disse doser kontinuerligt ved instillation. I tilfælde af intrarektal administrering foretrækkes det på den anden side at administrere en mængde svarende til en dosis af omhandlede pyrazolonderivat med formel (I) på 1-100 mg 1-3 gange/dag. De ovennævnte doser kan forøges eller formindskes, således at de passer til patientens alder, sygdomstilstand og symptomer.

10 Endvidere kan et præparat ifølge opfindelsen i tilfælde af oral eller intrarektal administrering være udformet som et præparat med forsinket frigørelse.

Ved udformning af præparater er det almindelig praksis at anvende omhandlede pyrazolonderivat med formel (I) eller mindst ét farmaceutisk acceptabelt salt deraf sammen med en bærer, excipiens eller andre konventionelt anvendte additiver til farmaceutisk anvendelse. Farmaceutiske bærere kan enten være faste eller flydende, og eksempler på faste bærere omfatter lactose, kaolin, saccharose, krystallinsk cellulose, majsstivelse, talkum, agar, pektin, acacia, stearinsyre, magnesiumstearat, 20 lecithin, natriumchlorid, etc.

Eksempler på flydende bærere omfatter sirup, glycerin, jordnøddolie, polyvinylpyrrolidon, olivenolie, ethanol, benzylalkohol, propylen-glycol, vand, etc.

Der kan anvendes forskellige udformninger af omhandlede præparater, 25 og ved anvendelse af en fast bærer kan de udformes som tabletter, pulver, granulater, hårde gelatinekapsler, suppositorier eller trokisker. Mængden af den faste bærer kan varieres inden for vide grænser, men ligger fortrinsvis imellem ca. 1 mg og 1 g. Ved anvendelse af en flydende bærer kan præparaterne udformes som en sirup, emulsion, bløde gelatine-kapsler eller som sterile injektionsopløsninger eller vandige eller 30 ikke-vandige suspensioner fyldt på ampuller.

Pyrazolonderivatet med formel (I) kan også anvendes som et cyclodextrinclathrat deraf eller inkorporeres i liposomer. ....

Præparaterne ifølge opfindelsen har også ved oral administrering 35 fremragende virkning på kredsløbsforstyrrelser, der følger med forskellige iskæmiske sygdomme eller forskellige sygdomme, som er afledt deraf, dvs. cerebrovaskulære forstyrrelser, såsom cerebral infarkt, cerebral krise, etc., eller sænkning af cerebrale funktioner som følge af sådanne

forstyrrelser, forskellige cerebrale sygdomme, såsom vaskulær demens, cerebrovaskulær vævslæsion, der følger med alderen, etc., forskellige hjertesygdomme, der er afledt af myokardial iskæmi, såsom myokardial infarkt, kardial insufficiens, etc., og forskellige perifere kredsløbsforstyrrelser, etc.

Præparaterne ifølge opfindelsen er endvidere generelt anvendelige til terapi ved traumer i hovedet, intracerebral blødning, subarachnoid blødning, cerebral arteriosclerose, cerebral infarkt, cerebral emboli, etc., terapi i forbindelse med den akutte tilstand ved iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser, der er forårsaget af nævnte sygdomme, såsom cerebral ødem, etc., og modvirker herved tilbagevenden af forskellige sygdomme, som erkendes på det subakutte stadium og kroniske stadium af cerebrovaskulære lidelser efter forlængelse af livet efter forløbet af det akutte stadium, såsom ved nedsættelse af cerebrale dysfunktioner, typisk vaskulær demens, etc., terapi for forskellige cerebrale sygdomme, der er kompliceret af udviklingen af cerebrovaskulær vævslæsion, som følger med alderen, klaring af bevidsthedsformørkelse, som forekommer i det akutte stadium og kroniske stadium af kardiovaskulære forstyrrelser såvel som opvågningen fra anæstesi, etc. Endvidere har præparaterne ifølge opfindelsen til forskel fra TRH det specifikke træk, at de kun under unormal tilstand selektivt normaliserer elektroencefalogrammet i alt væsentligt uden at udøve nogen virkning på elektroencefalogrammet under normal tilstand.

Den foreliggende opfindelse beskrives i det følgende nærmere i forbindelse med eksemplerne.

#### Fremstillingseksempel 1

Til 50 ml ethanol sættes 13,0 g ethylacetoacetat og 10,8 g phenylhydrazin, og blandingen tilbagesvales under omrøring i 3 timer. Blandingen afkøledes, de udfældede krystaller frafiltreredes og rekrystalliseredes fra ethanol, hvorved opnåedes 11,3 g 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on (forbindelse nr. 1) som farveløse krystaller, udbytte: 65%, smp. 127,5-128,5°C.

#### 35 Fremstillingseksempler 2-43

Forbindelserne nr. 2-43, der fremgår af tabel 1, fremstilledes på den i fremstillingseksempel 1 angivne måde.



Fremstillingseksempel 44

1,80 g 1-(2-methoxyphenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on sattes til en blanding af 18 ml 47% brombrintesyre og 18 ml eddikesyre, og blandingen tilbagesvales under omrøring i 6½ time. Efter afdampning af opløsningsmidlet sattes en vandig NaHCO<sub>3</sub>-opløsning til remanensen for at indstille pH-værdien til 4, og blandingen ekstraheredes med ethylacetat. Det organiske lag tørredes og koncentredes, og remanensen rekrystalliseredes fra ethanol, hvorved opnåedes 1,19 g 1-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on (forbindelse nr. 44) som farveløse krystaller, udbytte: 67%, smp. 212,5-214°C.

Fremstillingseksempler 45-48

Forbindelserne 45-48, som fremgår af tabel 1, fremstilledes på den i fremstillingseksempel 44 angivne måde.

15

Fremstillingseksempel 49

Til 250 ml vandfri chloroform sattes 5,0 g 4-(3-methyl-5-oxo-2-pyrazolin-1-yl)benzoesyre og 25 ml triethylamin, og til blandingen sattes yderligere dråbevis under isafkøling 12,5 ml ethylchlorcarbonat. Efter afdampning af opløsningsmidlet opløstes remanensen i 200 ml THF, uopløselige stoffer frafiltreredes, og derefter sattes dråbevis en opløsning af 2,08 g NaBH<sub>4</sub> opløst i 60 ml vand til filtratet, som så omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer. Efter afdampning af opløsningsmidlet sattes vand til remanensen, og blandingens surhedsgrad indstilledes med fortyndet saltsyre til pH 4-5, hvorefter blandingen ekstraheredes med chloroform. Det organiske lag tørredes, koncentredes og rensedes ved chromatografi på en silicagelkolonne under anvendelse af chloroform-ethanol (100:1) som elueringsmiddel, og produktet rekrystalliseredes fra chloroform-ethylether, hvorved opnåedes 1,16 g 1-(4-hydroxymethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on som farveløse krystaller, udbytte: 35%, smp. 139-140°C.

Fremstillingseksempel 50

500 mg 3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on opløstes i 310 ml methanol, 50 mg 5% Pd/C og 0,6 ml koncentreret saltsyre sattes til opløsningen, og blandingen omrørtes under hydrogenatmosfære til optagelse af den beregnede mængde hydrogen. Derefter frafiltreredes katalysatoren, og filtratet koncentredes. Remanensen rekrystalliseredes

fra methanol-ethylether, hvorved opnåedes 409 mg 1-(4-aminophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on, dihydrochlorid (forbindelse 50) som lysebrune krystaller, udbytte: 68%, smp. 196-200°C.

#### 5 Fremstillingseksempel 51

Forbindelse nr. 51, der er vist i tabel 1, fremstilledes på den i fremstillingseksempel 1 anførte måde.

#### Eksempel 1

#### 10 (1) Inhibitorisk virkning på lipid peroxidering

##### (a) Fremstilling af hjernehomogenisat

Under anvendelse af hanrotter af Wistar-stammen fremstilledes et hjernehomogenisat på den nedenfor beskrevne måde. Brystet åbnedes under  
15 anæstesi ved intraperitoneal administrering af 45 mg/kg pentobarbital natrium, og en polyethylenslange indførtes i aorta fra venstre ventrikel og fastgjordes deri. Derpå udførtes en hjerneperfusion igennem slangen med isafkølet 50 mM phosphat-pufferindstillet fysiologisk saltvand (pH 7,4) (i det følgende benævnt "PBS"), og hele hjernen eksstirperedes.  
20 Efter fjernelse af cerebellum bestemtes den våde vægt af cerebrum, og under tilsætning af en 9-dobbelt mængde BBS homogeniseredes den ved hjælp af en teflon homogenisator i isvand. Efter at hjernehomogenisatet havde været underkastet centrifugering ved 4°C og 2200 omdrejninger pr. minut i 10 minutter, afmåltes 0,3 ml af supernatanten i et lysafskærmet  
25 reagensglas forsynet med en slebet prop til tilvejebringelse af et hjernehomogenisat til medikamentevaluering.

##### (b) Evaluering af testmedikament

Til det under (a) fremstillede hjernehomogenisat sættes 0,6 ml PBS  
30 og 10 µl ethanolisk opløsning af et testmedikament (til en slutkoncentration på 500 µM eller en koncentration ved et fælles forhold på 3 imellem 0,3 og 100 µM), og blandingen opvarmedes i et varmebad ved 37°C i 30 minutter. Efter tilsætning af 200 µl af en vandig 35% perchlor-syreopløsning centrifugeredes ved 4°C og ved 2600 omdrejninger pr. minut  
35 i 10 minutter, hvorved opnåedes en supernatant. For at udføre måling på en blank opløsning udførtes ovenstående operation med tilsætning af 10 µl ethanol (blank) i stedet for 10 µl ethanolisk opløsning af testmedikamentet.

(c) Kvantitativ bestemmelse af peroxideret lipid

Til 0,1 ml af den ovenfor under (b) opnåede supernatant sættes 0,2 ml vandig 8,1 % natriumdodecylsulfatopløsning, 1,5 ml 20% acetatpuffer (pH 3,5), 1,5 ml vandig 0,67 % 2-thiobarbitursyreopløsning og 0,7 ml destilleret vand, hvorefter der blandedes. Denne blanding opvarmedes derpå i et kogende vandbad i 60 minutter og bratkøledes så med isvand, og 1,0 ml destilleret vand og 5,0 ml af en pyridin-butanolblanding (1:15) tilsættes. Efter omrystning i ca. 30 sekunder underkastedes blandingen centrifugering ved 3000 omdrejninger pr. minut i 10 minutter, og supernatanten anvendtes som prøve til måling af peroxideret lipid. En standardopløsning fremstilledes ved at tilsætte 0,1 ml Lipoperoxid-testopløsning (indeholdende 5 nmol/ml 1,1,3,3-tetraethoxypropan fremstillet af Wako Junyaku K.K.) i stedet for det under (b) opnåede hjernehomogenisat.

Det peroxiderede lipid målt under anvendelse af et fluorescensspektrofotometer ("model 204" fra Hitachi Seisakusho K.K.) ved en excitationbølglængde på 515 nm, og en fluorescensbølglængde på 550 nm og mængden af peroxideret lipid (TBA-værdi) bestemtes i overensstemmelse med følgende formel



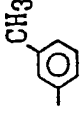

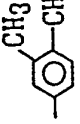


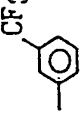
$$\text{TBA-værdi} = 0,5 \times \frac{f}{F} \times \frac{1,1}{0,3} \times 10 \text{ (nmol/ml)}$$

F: fluorescensintensiteten af standardopløsningen

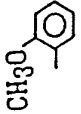
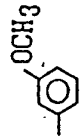
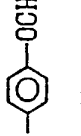
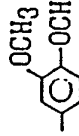
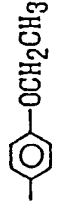

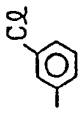
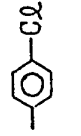
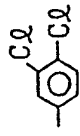
f: fluorescensintensiteten af testmedikamentet

De inhibitoriske forhold ved de respektive koncentrationer af testmedikamenter sammenholdt med TBA-værdien af den blanke opløsning fra (b) bestemtes, og  $IC_{50}$ -værdien beregnes i overensstemmelse med de mindste kvadraters metode. Resultaterne vises i tabel 1.


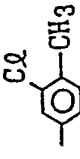
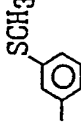


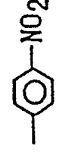


Tabel 1

Forbin- delse nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	smp. (°C)°	IC <sub>50</sub> -værdi (µM)
1	CH <sub>3</sub>	H		127,5 ~ 128,5	18,2
2	"	"		186 ~ 188	392,2
3	"	"		110,5 ~ 112	8,0
4	"	"		134 ~ 134,5	6,3
5	"	"		116 ~ 119	6,0
6	"	"		147 ~ 149,5	4,2
7	"	"		96 ~ 97,5	2,2
8	"	"		124,5 ~ 126	3,9

Tabel 1 (fortsat)







Forbin- delse nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	sm p. (°C)°	IC <sub>50</sub> -værdi (µM)
9	"	"		156 ~ 157	2129,0
10	"	"		112,5 ~ 113	7,1
11	"	"		124 ~ 125	20,7
12	"	"		157 ~ 158	23,0
13	"	"		146,5 ~ 148	10,3
14	"	"		193 ~ 194.5	97,8
15	"	"		127 ~ 127.5	3,4
16	"	"		172 ~ 173	4,0
17	"	"		167,5 ~ 169	1,6

Tabel 1 (fortsat)






Forbindelse nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	smp. (°C)°	IC <sub>50</sub> -værdi (µM)
18	CH <sub>3</sub>	H		148 ~ 149	12,1
19	"	"		149 ~ 150	4,1
20	"	"		160 ~ 162	5,1
21	"	"		285 (dekomposition)	(34.0%)*
22	"	"		127 ~ 127.5	5,2
23	"	"		174 ~ 176	5,1
24	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	"		99,5 ~ 101.5	15,1
25	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	"	"	105 ~ 106	5,9
26		"	"	136,5 ~ 138	0,08

Tabel 1 (fortsat)

Forbindelse nr.      R<sup>1</sup>      R<sup>2</sup>      R<sup>3</sup>      smp. (°C)<sup>o</sup>      IC<sub>50</sub>-værdi (µM)

27	"	"		142 ~ 144	1.2
28	"	"		128 ~ 130	3.0
29	"	"		162.5 ~ 164	1.2
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		129 ~ 129.5	20.6
31	"	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	"	115 ~ 117	5.7
32	"	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	"	148 ~ 149	(62.7%)*
33	"		"	174 ~ 178	16.2
34	"		"	198 ~ 199.5	146.4

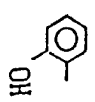
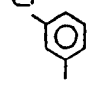
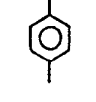
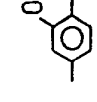

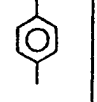
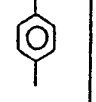

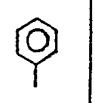
Tabel 1 (fortsat)

Forbin- delse nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	sm p. (°C)°	IC <sub>50</sub> -værdi (µM)
35		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		174 ~ 176,5	16,4
36	EtOOCCH <sub>2</sub> -	H	"	olieagtig produkt	32,2
37	CH <sub>3</sub>	"	H	221 ~ 222,5	(34,3%)*
38	"	"	CH <sub>3</sub>	112 ~ 113	(45,5%)*
39	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	104 ~ 105	(39,2%)*
40	"	"		148 ~ 149	24,8
41	"	"	-CH <sub>2</sub> - 	172 ~ 175.5	32,9
42	"	"		165 ~ 166	4,9
43		"	CH <sub>3</sub>	210 ~ 211	27,2



Tabel 1 (fortsat)

Forbindelse nr.      R<sup>1</sup>      R<sup>2</sup>      R<sup>3</sup>      smp. (°C)<sup>o</sup>      IC<sub>50</sub>-værdi (µM)

44	CH <sub>3</sub>	"		212.5 ~ 214	35.5
45	"	"		196 ~ 197	21.2
46	"	"		230 (dekomposition)	23.9
47	"	"		196 ~ 200 (dekomposition)	1.3
48		"		202 (dekomposition)	2.7
49	CH <sub>3</sub>	H		139 ~ 140	51.8
50	"	"	 (dihydrochlorid)	196 ~ 200	32.1
51	H	"		117 ~ 118	20.1

\*) Inhiberingsprocent ved 500 µM

(2) Antagonistisk virkning imod det med phenobarbital eller pentobarbitalnatriumsalt inducerede elektroencefalogram-søvnighedsmønster

En hanrotte af Wistar-stammen med en vægt på ca. 400 g administreredes intramuskulært, for at immobiliseres, med 0,6 mg d-tubocurarin, og mens rektaltemperaturen under kunstig respiration blev holdt på 37-38°C, 5 målttes og registreredes elektroencefalogrammet af venstre frontale cerebrale cortex. Der anbragtes også kanyler i venstre femorale arterie og vene henholdsvis til måling af arterietryk og til administrering af medikamenter.

10 Som aktiv bestanddel af præparatet ifølge opfindelsen anvendtes natriumsaltet af omhandlede pyrazolonderivat med formel (I), og de respektive doser af nævnte aktive bestanddel og 30 mg/kg phenobarbitalnatriumsalt (produceret af Iwaki Seiyaku K.K.) (i det følgende benævnt "PHB") eller 5 mg/kg pentobarbitalnatriumsalt (i det følgende benævnt "PBT") 15 opløstes hver især i fysiologisk saltvand og administreredes intravenøst i en væskemængde på 1 ml/kg.

Påvirkningen af den aktive bestanddel i midlet ifølge opfindelsen på cortexelektroencefalogrammet efter PHB- eller PBT-administrering undersøgttes, som følger.

20 5 minutter eller endnu længere efter PHB- eller PBT-administreringen, når forøgelsen af den langsomme bølgekomponent tydeligt erkendes på elektroencefalogrammet, administreredes 1, 3, 10, 30 og 100 mg/kg af den aktive bestanddel. Til kontrolgruppen administreredes intravenøst 1 mg/kg fysiologisk saltvand.

25 Registrering og analyse af elektroencefalogrammet blev kontinuerligt optegnet sammen med arterietryk, hjertefrekvens og rektal temperatur på en recorder via et flerformålsovervågnings- og registreringsapparat ("model RM-85" fremstillet af Nippon Koden K.K.). Samtidig registreredes elektroencefalogrammet i en datarecorder ("model A-65" 30 fremstillet af Sony K.K.), og komprimeret spektral ordensanalyse udførtes ved hjælp af en computer til medicinsk databehandling ("ATAC-450" fremstillet af Nippon Koden K.K.).

Ved administrering af 30 mg/kg PHB udviser elektroencefalogrammet for den cerebrale cortex langsomme højspændingsbølger og er således 35 klart et søvnliggende elektroencefalogram. En sådan virkning vedvarer i mindst 3 timer eller længere efter administrering.

I modsætning hertil iagttoges, når den aktive bestanddel i præparatet ifølge opfindelsen administreredes selv i en mængde på 100 mg/kg,

hverken elektroencefalogrammets søvnighedsmønster, som iagttoges i tilfælde af PHB, eller forekomst af en hurtig lavspændingsbølgekomponent (opvågningsmønster).

Heraf fremgår, at den aktive bestanddel i præparatet ifølge opfindelsen slet ikke har nogen indvirkning på det normale elektroencefalogram, selv ved administrering i en stor mængde.

Når den aktive bestanddel i præparatet ifølge opfindelsen imidlertid administreredes under forekomst af elektroencefalogrammets søvnighedsmønster efter PHB- eller PBT-administrering, normaliseredes elektroencefalogrammets søvnighedsmønster i afhængighed af den pågældende dosis. Resultaterne vises i tabel 2.

Tabel 2

15	Behandlet gruppe	Resultater
	-----	
	Forbindelse 1	Antagonistisk virkning ved 1 mg/kg eller derover
20	" 4	Antagonistisk virkning ved 10 mg/kg eller derover
	" 11	Antagonistisk virkning ved 10 mg/kg eller derover
25	" 25	Antagonistisk virkning ved 10 mg/kg eller derover
30	" 31	Antagonistisk virkning ved 10 mg/kg eller derover
	Kontrolgruppe	Ingen antagonistisk virkning
	-----	

35 (3) Beskyttende virkning ved cerebral iskæmi-genindstrømningsmodel

En hanrotte af Wistar-stammen med en vægt på ca. 400 g administreredes, for at blive immobiliseret, intramuskulært med 0,6 mg d-tubocurarin, og efter at have forsynet trakea med kanyle fastgjordes hovedet

under kunstig respiration på et stereotaksisk udstyr. Hovedhuden blev skåret op, kraniebenet gennemboredes, hvorpå en bipolar elektrode til optagelse af et elektroencefalogram anbragtes på overfladen af den subdurale venstre frontale cerebrale cortex. Efter at elektroden var fastgjort til kraniebenet ved hjælp af dentalcement, blev dyret holdt på ryggen. Dernæst anbragtes henholdsvis en kanyle til måling af det systemiske tryk i den venstre femorale arterie og en kanyle til yderligere administrering af d-tubocurarin i den venstre femorale vene. Hjerterefrekvensen målttes og registreredes ved at trække et hjerterefrekvensmeter med arteriebølgen.

Efter at blodtrykket, hjerterefrekvensen og forskellige af elektroencefalogrammetts parametre var stabiliseret, administreredes direkte i duodenum 30 minutter før påføring af cerebral iskæmi 10 mg/kg af den aktive bestanddel i præparatet ifølge opfindelsen fremstillet i en suspension i form af 1 ml/kg i 1% tragantgummiopløsning. Til kontrolgruppen administreredes tilsvarende kun samme volumen 1% tragantgummiopløsning.

10-20 minutter efter administrering af den aktive bestanddel og under overvågning af elektroencefalogrammet, blodtryk og hjerterefrekvens på et flerformålsovervågnings- og registreringsapparat ("RM-model" fremstillet af Nippon Kodan K.K.) udførtes følgende operationer i overensstemmelse med de nedenfor viste metoder til påføring af cerebral iskæmi.

Først blotlagdes ribbenene ved venstre ribbensbruskende for at åbne brystet. Dernæst blokeredes den cerebrale blodstrøm i 10 minutter ved samtidig at spærre venstre fælles arteria carotis og venstre arteria subclavia, som var blotlagt ved aortaudspringet og derpå den brachiocefaliske trunkus under anvendelse af arterieklemmer 30 minutter efter administrering af medikamentet.

Genopretning af cerebral blodstrøm skete ved samtidig at frigøre de på de ovennævnte steder anbragte to arterieklemmer.

Den beskyttende virkning af medikamentet mod forstyrrelser ved genindstrømning efter cerebral iskæmi undersøgte ved hjælp af genfremkomsten af et elektroencefalogram samt overlevelsestiden for dyret efter blodgenindstrømningen.

Under forsøget opretholdtes en rektal temperatur hos dyret på 37-38°C ved anvendelse af en varmemåtte. Den rektale temperatur optegnedes ligeledes kontinuerligt på recorderen sammen med elektroencefalogrammet, det femorale arterietryk og hjerterefrekvensen.

Ved påføring af cerebral iskæmi i 10 minutter faldt elektroence-

falogrammets spænding straks efter iskæmiens påbegyndelse, indtil elektroencefalogrammet forsvandt og fladede ud efter ca. 15 sekunders forløb. En sådan udfladning af elektroencefalogrammet under påføring af iskæmi forekom almindeligt både i kontrolgruppen og gruppen, der havde fået administreret den aktive bestanddel i præparatet ifølge opfindelsen.

Selv efter at den cerebrale iskæmi var ophørt efter 10 minutter og blodstrømmen genoprettet, erkendtes i kontrolgruppen intet tilfælde af elektroencefalogramfremkomst, og udfladningen af elektroencefalogrammet fortsatte på samme måde som under påføring af iskæmi. Ved forekomst af et sådant udfladet elektroencefalogram var dyrene gennemsnitligt døde 75 minutter efter blodgenindstrømningen.

I den gruppe, der havde fået administreret den aktive forbindelse i præparatet ifølge opfindelsen, fremkom elektroencefalogrammet og genoprettedes under genindstrømningsperioden, hvorved det kardiovaskulære systems funktion aktiveredes og normaliseredes samtidig med genopretning af de såkaldte cerebrale funktioner. Som et samlet resultat heraf forlængedes dyrenes overlevelsestid klart. Resultaterne fremgår af tabel 3.

20

Tabel 3

Forbindelse nr.	Forekomst af elektroencefalogramgenopretning
1	+
25	+
4	+
11	+
13	+
16	+
25	+
30	+
30	+
31	+
35	+
40	+

35

Især i det tilfælde, hvor den med formel (I-A) (forbindelse nr. 1) angivne forbindelse anvendtes som aktiv bestanddel, varieredes yderligere dosis deraf til evaluering af den beskyttende virkning efter blodgen-

indstrømning efter cerebral iskæmi. Det viste sig herved, at i gruppen, der administreredes med en aktiv bestanddel i præparatet ifølge opfindelsen, forekom elektroencefalogramgenopretning under blodgenindstrømningsperioden i afhængighed af dosen fra 3-10 mg/kg, hvorved det kardio-  
 5 vaskulære systems funktioner aktiveredes og normaliseredes samtidig med genopretningen af de såkaldte cerebrale funktioner. Som det samlede resultat heraf forlængedes overlevelsestiden for dyrene efter blodgenindstrømning klart. Resultaterne vises i tabel 4.

10

Tabel 4

Administrering til gruppe	Dyr nr.	Overlevelses- tid efter blod- genindstrømning (min.)	Forekomst af elektroencefalo- gramsopretning	Bedømmelse af virkning *
	1	85	+	+
Aktiv be-	3 mg/kg 2	126	-	-
	gennemsnit	106		
20 stand-	1	46	+	+
del i	10 mg/kg 2	140	+	+
præparatet	3	164	+	+
iflg. op-	gennemsnit	117		
findelsen				
25	1	54	-	-
Kontrol-	2	70	-	-
gruppe	3	74	-	-
	4	76	-	-
30	5	100	-	-
	gennemsnit	175		

\* De tilfælde, hvor elektroencefalogram erkendes, angives med + og de tilfælde, hvor det ikke erkendes, angives med -.

35

Eksempel 2Fremstilling af præparatet ifølge opfindelsen til anvendelse ved kredsløbsforstyrrelser5 (1) Tabletter

Følgende bestanddele blandedes på konventionel måde og udformedes som tabletter ved hjælp af et konventionelt apparatur.

	Aktiv bestanddel	10	mg
	Krystallinsk cellulose	21	mg
10	Majsstivelse	33	mg
	Laktose	65	mg
	Magnesiumstearat	1,3	mg

15 (2) Bløde kapsler

Følgende bestanddele blandedes på konventionel måde og fyldtes på bløde kapsler.

	Aktiv bestanddel	10	mg
	Olivenoilie	105	mg
	Lecithin	6,5	mg

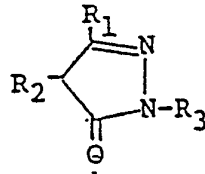
20 (3) Præparat til injektion

Følgende bestanddele blandedes på konventionel måde, og 1 mg ampuller fremstilledes.

	Aktiv bestanddel	0,7	mg
25	Natriumchlorid	3,5	mg
	Destilleret vand til injektion	1,0	ml

PATENTKRAV

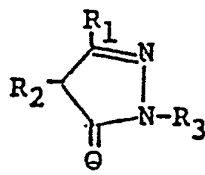
1. Farmaceutisk præparat til inhibering af dannelsen af peroxideret lipid, **KENDETEGNET** ved, at det som aktiv bestanddel omfatter et pyrazolonderivat med formlen



10

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvori  $R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryl-oxy, arylmercapto, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-5 carbonatomer,  $R_3$  betegner hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, cycloalkyl med 5-7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, benzyl, naphthyl eller phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med 1-3 substituentter, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra gruppen bestående af alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med ialt 2-5 carbonatomer, alkylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkylamino med 1-4 carbonatomer, dialkylamino med ialt 2-8 carbonatomer, halogen, trifluor-methyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid, bortset fra 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-methylpyrazol-5-on og 1-(4-chlorbenzyl)pyrazol-5-on.

2. Farmaceutisk præparat til profylaksis og terapi af kredsløbssygdomme forårsaget af iskæmi, **KENDETEGNET** ved, at det som aktiv bestanddel omfatter et pyrazolonderivat med formlen



35

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvori  $R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryl-



oxy, arylmercapto, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-5 carbonatomer,  $R_3$  betegner hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, cycloalkyl med 5-7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, benzyl, naphthyl eller phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med 1-3 substituenten, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra gruppen bestående af alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med ialt 2-5 carbonatomer, alkylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkylamino med 1-4 carbonatomer, dialkylamino med ialt 2-8 carbonatomer, halogen, trifluormethyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid, bortset fra 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-methylpyrazol-5-on og 1-(4-chlorbenzyl)pyrazol-5-on.

3. Præparat ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved, at aryl betegnet med  $R_1$  er usubstitueret phenyl eller phenyl, som er substitueret med methyl, butyl, methoxy, butoxy, hydroxyl eller chlor, at alkyl med 1-5 carbonatomer og betegnet med  $R_1$ ,  $R_2$  eller  $R_3$  er methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl eller pentyl, at alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer og betegnet med  $R_1$  er methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl, propoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl eller methoxycarbonylpropyl, at aryloxy betegnet med  $R_2$  er phenoxy, p-methylphenoxy, p-methoxyphenoxy, p-chlorphenoxy eller p-hydroxyphenoxy, at arylmercapto betegnet med  $R_2$  er phenylmercapto, p-methylphenylmercapto, p-methoxyphenylmercapto, p-chlorphenylmercapto eller p-hydroxyphenylmercapto, at hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer og betegnet med  $R_2$  eller  $R_3$  er hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl eller 3-hydroxypropyl, at cycloalkyl med 5-7 carbonatomer og betegnet med  $R_3$  er cyclopentyl, cyclohexyl eller cycloheptyl, at blandt substituenterne på den substituerede phenylgruppe betegnet med  $R_3$  er alkoxygruppen med 1-5 carbonatomer methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy eller pentyloxy, alkoxy-carbonylgruppen med ialt 2-5 carbonatomer methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl eller butoxycarbonyl, alkylmercapto-gruppen med 1-3 carbonatomer methylmercapto, ethylmercapto eller propylmercapto, alkylaminogruppen med 1-4 carbonatomer methylamino, ethylamino, propylamino eller butylamino, og dialkylaminogruppen med ialt 2-8 carbonatomer dimethylamino, diethylamino, dipropylamino eller dibutylamino.

4. Præparat ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved, at det omfatter  
 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,  
 3-methyl-1-(4-methylphenyl)-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 5 1-(4-ethoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,  
 1-phenyl-3-propyl-2-pyrazolin-5-on  
 3,4-dimethyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on  
 4-isobutyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on  
 10 3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-phenyl-2H-indazol-3-on eller  
 1-cyclohexyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on  
 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf som aktiv bestanddel.

5. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved, at  
 15 det omfatter en effektiv mængde 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on eller  
 et farmaceutisk acceptabelt salt deraf i en farmaceutisk bærer til til-  
 vejbringelse af en terapeutisk virkning mod cerebral, cardial eller pe-  
 riferisk kredsløbssygdom hos pattedyr.

20 6. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5, **KENDETEGNET** ved, at sygdom-  
 men er myocardial infarkt eller cardial insufficiens.

7. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5, **KENDETEGNET** ved, at sygdom-  
 men er cerebral iskæmi.

25

8. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5, **KENDETEGNET** ved, at sygdom-  
 men er cerebral infarkt, cerebral emboli eller subarachnoid blødning.

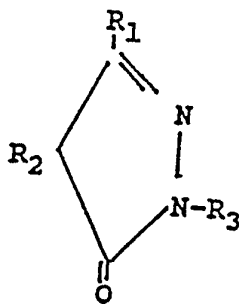
9. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved, at  
 30 det omfatter en effektiv mængde 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on eller  
 et farmaceutisk acceptabelt salt deraf i en farmaceutisk bærer til til-  
 vejbringelse af en terapeutisk virkning til behandling af traume hos et  
 pattedyr.

35 10. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved,  
 at det omfatter en effektiv mængde 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on  
 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf i en farmaceutisk bærer til  
 tilvejbringelse af en terapeutisk virkning til modvirkning af tilbage-

venden af cerebrovaskulære sygdomme hos pattedyr.

11. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved, at det omfatter en effektiv mængde 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf i en farmaceutisk bærer til tilvejebringelse af en terapeutisk virkning på pattedyr under opvågning fra anæstesi.

12. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved, at det omfatter en effektiv mængde af et pyrazolinderivat til tilvejebringelse af en profylaktisk og terapeutisk virkning mod cerebrale, cardiale eller periferiske kredsløbssygdomme hos pattedyr, hvilket derivat har formlen



20

hvor

$R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryloxy, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-5 carbonatomer,  $R_3$  betegner cycloalkyl med 5-7 carbonatomer, naphthyl, phenyl, som er usubstitueret eller para- eller metasubstitueret med 1-3 substituentter, som er ens eller forskellige og som er udvalgt fra gruppen bestående alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med ialt 2-5 carbonatomer, alkyl-mercapto med 1-3 carbonatomer, halogen, trifluormethyl, carboxyl, cyano, hydroxyl eller nitro eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

13. Farmaceutisk præparat ifølge krav 12, **KENDETEGNET** ved, at sygdommen ledsages af en iskæmisk sygdom.

14. Farmaceutisk præparat ifølge krav 12, **KENDETEGNET** ved, at sygdommen er en periferisk kredsløbssygdom.

15. Farmaceutisk præparat ifølge krav 12, **KENDETEGNET** ved, at sygdommen er myocardial iskæmi eller angina pectoris.

16. Farmaceutisk præparat ifølge krav 12, **KENDETEGNET** ved, at sygdommen er en cerebrovaskulær sygdom eller en nedsættelse af cerebrale funktioner.

17. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5 eller 12, **KENDETEGNET** ved, at sygdommen er udvalgt fra gruppen bestående af cerebral apoplexi, cerebral infarkt, iskæmiske cerebrovaskulære sygdomme, subarachnoid blødning, intracerebral blødning, cerebral emboli, cerebral ødem, trauma, vaskulær demens, cerebrovaskulær vævslæsion, cerebral arteriosclerose og bevidsthedsformørkelse.

18. Farmaceutisk præparat ifølge krav 12, **KENDETEGNET** ved, at arylgruppen betegnet med  $R_1$  er usubstitueret phenyl eller phenyl, som er substitueret med methyl, butyl, methoxy, butoxy, hydroxyl eller chlor, at alkylgruppen med 1-5 carbonatomer betegnet med  $R_1$  eller  $R_2$  er methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl eller pentyl, aryloxygruppen betegnet med  $R_2$  er phenoxy, p-methylphenoxy, p-methoxyphenoxy, p-chlorphenoxy eller p-hydroxyphenoxy, cycloalkylgruppen med 5-7 carbonatomer betegnet med  $R_3$  er cyclopentyl, cyclohexyl eller cycloheptyl, at blandt substituenterne på den substituerede phenylgruppe betegnet med  $R_3$  er alkoxygruppen med indtil 5 carbonatomer methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy eller pentyloxy, alkoxy-carbonyl med ialt 2-5 carbonatomer methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl eller butoxycarbonyl, alkylmercaptogruppen med 1-3 carbonatomer methylmercapto, ethylmercapto eller propylmercapto.

19. Farmaceutisk præparat ifølge krav 12, **KENDETEGNET** ved, at pyrazolonderivat er udvalgt fra gruppen bestående af

3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on,

3-methyl-1-(4-methylphenyl)-2-pyrazolin-5-on,

1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,

1-(4-ethoxyphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,

1-(4-chlorphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on,

1-phenyl-3-propyl-2-pyrazolin-5-on

3,4-dimethyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on

4-isobutyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on  
 3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-phenyl-2H-indazol-3-on eller  
 1-cyclohexyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on  
 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf som aktiv bestanddel.

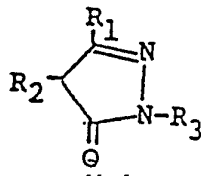
5

20. Farmaceutisk præparat ifølge krav 12, **KENDETEGNET** ved, at præparatet er nyttigt som inhibitor af lipidperoxidation.

21. Farmaceutisk præparat ifølge krav 12, **KENDETEGNET** ved, at 3-  
 10 methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf er nyttigt som middel til normalisering af cerebrale funktioner.

22. Anvendelse af et pyrazolonderivat med formlen

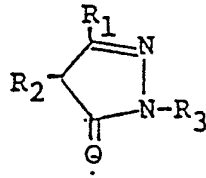
15



20 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf,  
 hvori  $R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryl-  
 oxy, arylmercapto, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med  
 1-3 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-5  
 25 carbonatomer,  $R_3$  betegner hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, cyclo-  
 alkyl med 5-7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, benzyl,  
 naphthyl eller phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med  
 1-3 substituenten, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra grup-  
 pen bestående af alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonato-  
 30 mer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy-carbonyl med ialt 2-5 car-  
 bonatomer, alkylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkylamino med 1-4 car-  
 bonatomer, dialkylamino med ialt 2-8 carbonatomer, halogen, trifluor-  
 methyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid,  
 til fremstilling af et farmaceutisk præparat til inhibering af dannelsen  
 35 af peroxidert lipid.

## 23. Anvendelse af et pyrazolonderivat med formlen

5



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

10 hvori  $R_1$  betegner hydrogen, aryl, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy-carbonylalkyl med ialt 3-6 carbonatomer,  $R_2$  betegner hydrogen, aryl-  
oxy, arylmercapto, alkyl med 1-5 carbonatomer, eller hydroxyalkyl med  
1-3 carbonatomer, eller  $R_1$  og  $R_2$  sammen udgør en alkylengruppe med 3-  
15 carbonatomer,  $R_3$  betegner hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, cyclo-  
alkyl med 5-7 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1-3 carbonatomer, benzyl,  
naphthyl eller phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med  
1-3 substituentter, som er ens eller forskellige og er udvalgt fra grup-  
pen bestående af alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonato-  
20 bonatomer, arylmercapto med 1-3 carbonatomer, alkylamino med 1-4 car-  
bonatomer, dialkylamino med ialt 2-8 carbonatomer, halogen, trifluor-  
methyl, carboxyl, cyano, hydroxyl, nitro, amino og acetamid,  
til fremstilling af et farmaceutisk præparat til profylakse og terapi af  
kredsløbssygdomme forårsaget af iskæmi.

25

30

35