

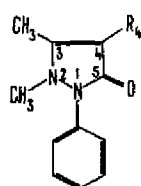
- [18] V. CALCANDI, I. CALCANDI & J. LUNGEANU, *Naturwiss.* 50, 498 (1963); V. CALCANDI & J. LUNGEANU, *ibid.* 57, 242 (1964).
 [19] T. REICHSTEIN & J. VON EUW, *Helv.* 21, 1181 (1938); H. ROSENMUND & T. REICHSTEIN, *Pharmac. Acta Helv.* 17, 176 (1942).
 [20] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 34, 108 (1951).
 [21] A. STOLL, E. ANLIKER, F. BARFUSS, W. KUSSMAUL & J. RENZ, *Helv.* 34, 1460 (1951).
 [22] J. VON EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* 33, 666 (1950); W. RITTEL, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 35, 434 (1952).
 [23] E. HAACK, F. KAISER & H. SPINGLER, *Naturwiss.* 43, 130 (1956); 45, 241 (1958).
 [24] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 33, 76 (1950).
 [25] E. HAACK, F. KAISER, M. GUBE & H. SPINGLER, *Naturwiss.* 43, 301 (1956).
 [26] A. GAMP, P. STUDER, H. LINDE & K. MEYER, *Experientia* 18, 292 (1962).
 [27] M. PESEZ, *Ann. pharmac. franç.* 8, 746 (1950).
 [28] L. CARRERAS, *Farmacognosia (Madrid)* 23, 1 (1963); *Chem. Abstr.* 67, 6042h (1964).

31. Synthese und pharmakologische Eigenschaften einiger Pyridyl-pyrazol-5-one

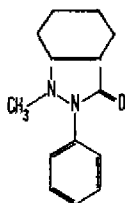
von J. Büchi, P. Fabiani, H. U. Frey, A. Hofstetter und A. Schorno

(7. X. 65)

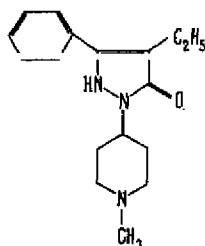
A. Einleitung. – Seit KNORR [1] im Jahre 1883 das *Antipyrin*[®] (1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazol-5-on) hergestellt und damit ein Antipyreticum von ausgezeichneter Wirkung gefunden hat, ist eine Vielzahl von Pyrazol-5-on-Derivaten synthetisiert worden, von denen allerdings nur wenige eine Bedeutung als Arzneimittel erlangt haben, so die folgenden Antipyretica und Analgetica:



I	$R_4:$ -H	Antipyrin [®] (HOECHST)
II	$\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ -\text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	Larodon [®] (ROCHE)
III	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Pyramidon [®] (HOECHST)
IV	$-\text{NH}-\text{SO}_3\text{Na}$	Melubrin [®] (HOECHST)
V	$\begin{array}{c} -\text{N}-\text{SO}_3\text{Na} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	Novalgin [®] (HOECHST)



VI
Tenagin[®] (BEIERSDORF)

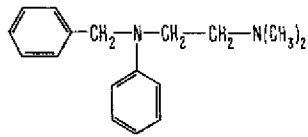


VII
Piperylon (SANDOZ)

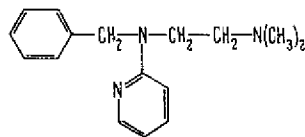
Es hat sich somit vor allem die Einführung von Alkyl-Gruppen oder stickstoffhaltigen Resten in die 4-Stellung als nützlich erwiesen. Wie das Piperylon (VII) erkennen lässt, hat auch der Ersatz der (N-1)-Phenyl-Gruppe durch den basischen N-Methylpiperidyl-Rest Erfolg gebracht.

Die *Einführung einer Pyridyl-Gruppe*, vor allem unter Ersatz eines Phenyl-Restes, hat in der Arzneimittelsynthese immer wieder interessiert, indem diese Änderung der chemischen Konstitution von Wirkstoffmolekeln ebenfalls zu günstigen Modifikationen der pharmakologischen Eigenschaften geführt hat [2]. Als Beispiele hierfür lassen sich anführen:

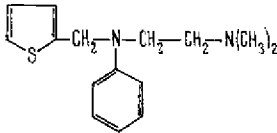
Ersatz des Phenylrestes durch den Pyridylrest



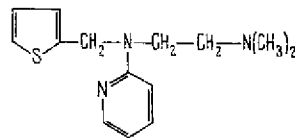
Antergan®



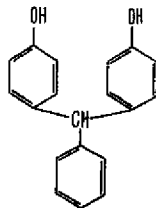
Pyribenzamin®



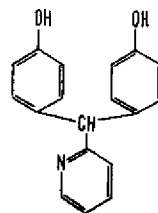
N-(2-Thenyl)-N-phenyl-N',N'-dimethyläthylendiamin



Thenylen®



4,4'-Dihydroxy-triphenyl-methan

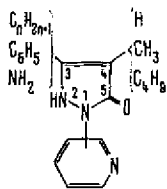


Dulcolax®

Pyribenzamin® und *Thenylen*® gehören zur therapeutischen Stoffklasse der *Antihistaminica*, während *Dulcolax*® ein gut wirksames Laxans ist.

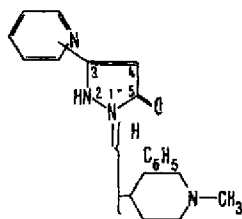
Die Phenyl- und Pyridyl-Gruppen gelten als bio-isoster. Es ist deshalb zu erwarten, dass gerart nahe verwandte Verbindungen auch ähnliche pharmakologische Eigenschaften besitzen. Auf Grund dieser Überlegungen ist das arzneimittelsynthetische Prinzip der Herstellung und des Vergleiches von bio-isosteren Verbindungen immer wieder mit Erfolg angewandt worden [2].

In der Antipyrin-Reihe sind bisher, im Vergleich mit seinen zahlreichen Substitutions-Derivaten, erst relativ wenige Pyridyl-pyrazol-5-one synthetisiert und nur einzelne davon pharmakologisch untersucht worden. Sie lassen sich wie folgt klassifizieren:



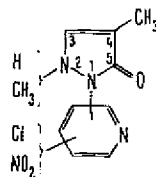
IX

1-[Pyridyl-(2', 3' bzw. 4')]-
pyrazol-5-one



X

3-[Pyridyl-(2', 3' bzw. 4')]-
pyrazol-5-one



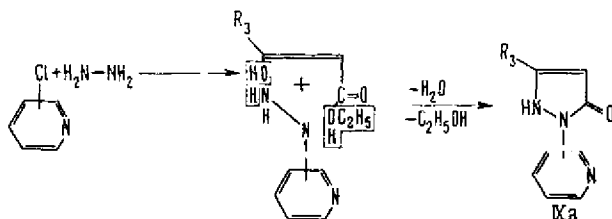
XI

1-[Chlor- bzw. Nitro-
pyridyl-(2', 3' oder 4')]-
pyrazol-5-one

Die Formeln IX bis XI lassen erkennen, dass sehr wenige (N-2)-methylierte Derivate gewonnen wurden, was damit zu erklären ist, dass die Einführung einer (N-2)-Methyl-Gruppe in die 1- und 3-Pyridyl-pyrazol-5-one Schwierigkeiten bereitet. Von den 1-Pyridyl-pyrazol-5-onen (IX) besitzt nur das 1-(2'-Pyridyl)-3-methyl-Derivat physiologisch interessante Eigenschaften [3] [4]. Bei den 3-(4'-Pyridyl)-Derivaten (X) sind Verbindungen mit dem N-Methyl-piperidyl-(4')-Rest in 1-Stellung antipyretisch und analgetisch gut wirksam [5]. In der 1-(Chlor- bzw. Nitro-pyridyl)-pyrazol-5-on-Gruppe sind bisher keine zentralwirksamen Stoffe gefunden worden [6] [7].

B. Problemstellung. – Die spärlichen Angaben der Literatur veranlassten uns, eine Reihe von 1-Pyridyl-pyrazol-5-onen (IX) erneut oder erstmals herzustellen, welche in 3- oder in 3- und 4-Stellung mit Alkyl- und Phenyl-Gruppen substituiert sind sowie 1-(Chlorpyridyl)-Gruppen enthalten (XI), um sie auf ihre pharmakologischen Eigenschaften zu prüfen. Die gewählten Beispiele sollten uns erlauben, die Auswirkung des Ersatzes der Phenyl- durch eine Pyridyl-Gruppe (Prinzip der Bioisosterie), die Bedeutung der (N-2)-Substitution und das Verhalten von homologen Verbindungen abzuklären.

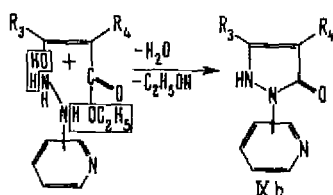
C. Reaktionsfolge. – *Synthese der 3-substituierten 1-Pyridyl-pyrazol-5-one (IXa).* Diese Verbindungen lassen sich entsprechend der von KNORR [1] beschriebenen Synthese der 1-Phenyl-pyrazol-5-one durch Kondensation der entsprechenden



Pyridylhydrazine mit Acetessigsäure-äthylester bzw. seinen höheren Homologen gewinnen. Wir konnten die von SCHERING [3], FARGHER & FURNESS [4], KOENIGS [8] sowie ZWART & WIBAUT [9] angegebenen Herstellungsverfahren mit guten Ausbeuten reproduzieren. Die für die Umsetzung erforderlichen 2-, 3- bzw. 4-Pyridylhydrazine konnten nach dem von den oben genannten Autoren und von RÄTH [7] angegebenen

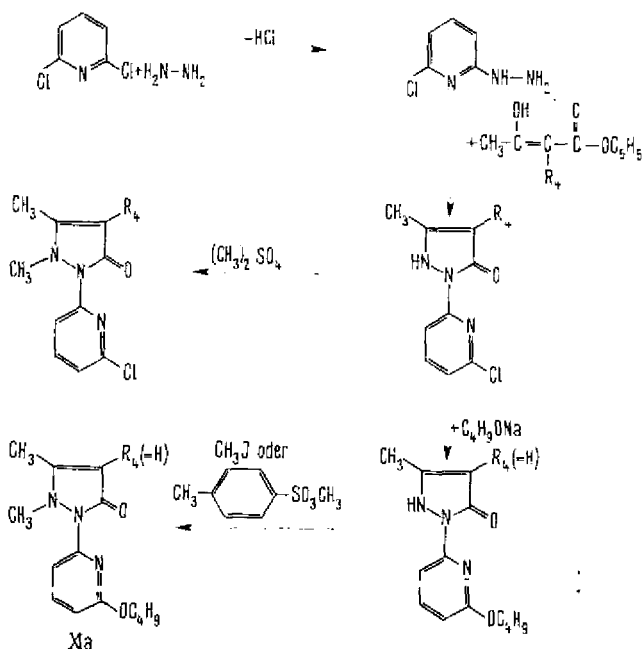
Verfahren aus 2-, 3- bzw. 4-Chlorpyridin gewonnen werden. Die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen Nr. 1 bis 6 wurden von uns in guten Ausbeuten erhalten.

Synthese der 3,4-disubstituierten 1-Pyridyl-pyrazol-5-one (IXb). Wie die einfachen β -Ketocarbonsäureester sich mit den Pyridylhydrazinen kondensieren, lassen sich nach den Angaben von OPARINA [10] auch α -alkylierte β -Ketocarbonsäureester um-



setzen. In dieser Weise erhielten wir die Verbindungen Nr. 7 bis 11 (Tab. 2) in guten Ausbeuten.

Synthese der 2-, 3- und 4-substituierten 1-[6'-Chlor bzw. Butoxy-pyridyl-(2')]-pyrazol-5-one (XIa). Diese in der Literatur bisher nicht beschriebene Stoffreihe lässt sich nach folgendem Reaktionsschema bereiten:



6-Chlorpyridyl-(2)-hydrazin wurde bisher noch nie dargestellt. Die von FARGER & FURNESS [4] beschriebene Methode zur Bereitung von Pyridyl-(2)-hydrazin eignet sich ebenfalls zur Gewinnung des 6-Chlor-Derivates, das durch dreistündiges Kochen von 2,6-Dichlorpyridin mit der doppelten Menge Hydrazinhydrat erhalten wird.

Die 4-Alkyl-pyrazol-5-one stellte KNORR [11] durch Kondensation von Phenylhydrazin mit den stöchiometrischen Mengen α -alkyl-substituierten Acetessigsäure-

äthylestern her, indem er ohne Verwendung von Lösungsmitteln im Ölbad auf 140° erhitzte. In Anlehnung an diese Methode gelangten wir zu den gewünschten 3,4-substituierten 1-Pyridyl-(2')-pyrazol-5-onen, indem wir 6-Chlorpyridyl-(2)-hydrazin mit den α -substituierten Acetessigestern kondensierten. Die Ausbeuten betragen 70–90% der Theorie.

Die Methylierung der 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-pyrazol-5-one in 2-Stellung bereitete im Gegensatz zu jener der nichtchlorierten Derivate keine besonderen Schwierigkeiten. Es scheint, dass der Wasserstoff in 2-Stellung durch die Chlorpyridyl-Gruppe aktiviert und dadurch reaktionsfähiger wird. Die von RÄTH & BINZ [7] angegebene Methode, welche mit überschüssigem Dimethylsulfat in Gegenwart von Kalilauge arbeitet, ergab nur geringe Ausbeuten. Wir konnten diese verbessern, indem wir eine Vorschrift von ROJAHN [12] befolgten, der 1,3-Dimethyl-pyrazol-5-on herstellte, indem er molekulare Mengen von 3-Methyl-pyrazol-5-on, Natrium und *p*-Toluolsulfonsäure-methylester in abs. Methanol 6 Stunden am Rückflusskühler erhitzte. Wir liessen das Methylierungsmittel langsam zutropfen und erhitzen insgesamt 40 Std., was zu einer Verbesserung an Ausbeuten führte. Infolge des acidifizierenden Einflusses des Pyrazolon-Ringes auf den Pyridin-Kern tritt die befürchtete Quaternisierung des Pyridin-Stickstoffes nicht ein. Die IR.-spektrophotometrische Analyse ergab eindeutig, dass die N-Methylierung erfolgt war.

Da die Halogene in 2- und 6-Stellung des Pyridyl-Kerns austauschbar sind, stellten wir auch entsprechende Butoxy-Derivate her. Wir konnten 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-3-methyl-pyrazol-5-on butoxylieren, indem wir es mit einem zweifachen Überschuss an Natriumbutylat in abs. *n*-Butanol im Bombenrohr bei 150–160° reagieren liessen. Die (N-2)-Methylierung des Butoxy-Derivates gelang auch hier nach der Methode von RÄTH [13]; mit Methyljodid erhielten wir eine Rohausbeute von 63%, während *p*-Toluolsulfonsäure-methylester eine solche von nur 45% der Theorie ergab.

D. Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Mikroschmelzpunktapparat bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in dankenswerter Weise im Mikroanalytischen Laboratorium der Dr. A. WANDER AG., Bern, unter Leitung von Herrn Dr. H. LEHNER ausgeführt.

1. *Synthese der 3-substituierten 1-Pyridyl-pyrazol-5-one.* Die Substanzen Nr. 1–6 (siehe Tab. 1) wurden nach den Angaben der Literatur hergestellt [3] [4] [8] [9]. Die dort angegebenen Ausbeuten und Stoffeigenschaften konnten wir bestätigen.

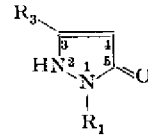
2. *Synthese der 3,4-substituierten 1-Pyridyl-pyrazol-5-one.* Die Substanzen Nr. 7–11 (Tab. 2) waren ebenfalls nach Literaturangaben zugänglich [10].

3. *Synthese der 3,4- und 2,3,4-substituierten 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-pyrazol-5-one.* Die Substanzen Nr. 12–25 wurden von uns erstmals synthetisiert. Im folgenden beschreiben wir je ein Beispiel für eine *Kondensation zum Pyrazolon* (Nr. 14) und für die *(N-2)-Methylierung* (Nr. 15). Für die übrigen Verbindungen wurden dieselben molaren Mengen Ausgangsstoffe verwendet. Die Stoffeigenschaften und die Resultate der Elementaranalysen sind in Tab. 3 zusammengestellt.

a) *6-Chlorpyridyl-(2)-hydrazin.* 130 g (0,87 Mol) 2,6-Dichlorpyridin wurden mit 250 g (5 Mol) Hydrazinhydrat drei Std. unter Rückfluss bei 130° erhitzt. Beim Erkalten fiel ein Kristallkuchen aus; er wurde abfiltriert, zweimal mit verd. Salzsäure und kaltem Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Exsikkator getrocknet. Smp. 118–120° (Ausbeute 71%). Zur weiteren Verarbeitung genügte das Rohprodukt.

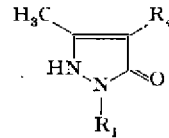
b) *1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-3,4-dimethyl-pyrazol-5-on (Nr. 14).* 20,0 g (0,14 Mol) 6-Chlorpyridyl-(2)-hydrazin wurden mit 19,1 g (0,14 Mol) α -Methyl-acetessigsäure-äthylester versetzt und im offenen Rundkolben zwei Std. auf 150° (Ölbad) erhitzt. Es schieden sich braune Kristalle aus;

Tabelle 1. *Pharmakologische Eigenschaften
der 3-substituierten 1-[Pyridyl-(2,3' bzw. 4')]-pyrazol-5-one*



Subst. Nr.	R ₁	R ₃	DL ₅₀ Maus mg/kg <i>p. o.</i> (approximativ)	Antipyrese Pyramidon = 1	Analgesie Maus ED ₅₀ mg/kg <i>p. o.</i> Pyramidon = 115	Entzündungs- widrige Wirkung. Butazolidin + + +
1		CH ₃	1000	0	147	+
2		CH ₃	1350	gering	sehr gering	(+)
3		CH ₃	1540	gering	keine	0
4		C ₆ H ₅	1400	gering	keine	0
5		C ₃ H ₇	380	0,6	0	(+)
6		C ₆ H ₅	>2000	0	>1000	(+)

Tabelle 2. *Pharmakologische Eigenschaften
der 3,4-disubstituierten 1-[Pyridyl-(2' resp. 4')]-pyrazol-5-one*



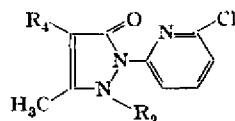
Subst. Nr.	R ₁	R ₁	DL ₅₀ Maus mg/kg <i>p. o.</i> (approximativ)	Antipyrese	Analgesie Maus ED ₅₀ mg/kg Pyramidon = 115	Entzündungs- widrige Wirkung Butazolidin + + +
7		CH ₃	650	gering	147	+ + +
8		C ₃ H ₇	1300		180	
9		C ₄ H ₉	> 2000	gering	> 215	+ +
10		CH ₃	1000	gering	> 215	(+)
11		C ₄ H ₉	> 1700	keine	> 215	+

einmal aus verd. Alkohol kristallisiert, Smp. 178-180° (Ausbeute 41%). Zur Analyse wurde noch zweimal aus verd. Alkohol umkristallisiert.

C₁₀H₁₀ON₃Cl (233,66) Ber. C 53,64 H 4,50 N 18,78% Gef. C 53,70 H 4,50 N 18,66%

c) 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-2,3,4-trimethyl-pyrazol-5-on (Nr. 15). - Methode A: 6,0 g (0,025 Mol) 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-3,4-dimethyl-pyrazol-5-on (Nr. 14) wurden mit einer Lösung von 1,4 g (0,063 Mol) Natrium in 100 ml Methanol versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren wurde rückfließend zum Sieden erhitzt und 11,8 g (0,063 Mol) *p*-Toluolsulfonsäure-methylester langsam zugegeben. Dann wurde 40 Std. gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom gebildeten Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 2N-

Tabelle 3. Eigenschaften, Ausbeuten und Elementaranalysen der 3,4- und 2,3,4-substituierten 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-pyrazol-5-one



Subst. Nr.	R ₂	R ₄	Smp. °C	Ausbeute % (Methode)	Elementaranalyse					
					Berechnet			Gefunden		
					C %	H %	N %	C %	H %	N %
14	H	CH ₃	178–180	41	53,64	4,50	18,78	53,70	4,50	18,66
15	CH ₃	CH ₃	95–97	40 (B)	55,60	5,09	17,68	55,43	5,16	17,30
16	H	C ₂ H ₅	142–143	54	55,58	5,09	17,70	55,75	5,19	18,01
17	CH ₃	C ₂ H ₅	97–98	30 (B)	57,49	5,59	16,78	57,63	5,54	17,03
18	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	150–151	75	57,49	5,62	16,77	57,41	5,38	16,81
19	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	110–112	38 (B)	58,76	6,07	15,81	59,19	6,10	15,77
20	H	C ₄ H ₉	157–158	75	58,76	6,07	15,81	58,83	6,06	15,80
21	CH ₃	C ₄ H ₉	Sdp. 160/ 0,01 Torr	47 (A)	60,08	6,48	15,10	60,16	6,60	14,68
22	H	C ₆ H ₅	198–200	76	63,17	4,23	14,71	63,33	4,38	14,56
23	CH ₃	C ₆ H ₅	186–187	54 (B)	64,07	4,70	14,03	63,57	4,70	14,15
24	H	CH ₂ C ₆ H ₅	149–150	88	64,11	4,71	14,02	64,21	4,71	14,14
25	H	CH ₂ C ₆ H ₅	123–124	46 (A)	65,06	5,02	13,39	64,84	5,24	13,22

Natronlauge aufgenommen, die ungelöste Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Petroläther umkristallisiert. Farblose Kristalle, Smp. 95–97° (Ausbeute 15%). Zur Analyse wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert.

C₁₁H₁₉ON₃Cl (237,69) Ber. C 55,60 H 5,09 N 17,88% Gef. C 55,43 H 5,16 N 17,30%

Methode B: 6,0 g (0,025 Mol) 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-3,4-dimethyl-pyrazol-5-on (Nr. 14), 11,8 g (0,063 Mol) *p*-Toluolsulfonsäure-methylester, 1,4 g (0,063 Mol) Natrium und 50 ml abs. Methanol wurden im Bombenrohr 20 Std. bei 120° erhitzt. Aufarbeitung wie bei Methode A (Ausbeute 40%).

4. Synthese von 1-[6'-Butoxy-pyridyl-(2')]-3-methyl- und 2,3-dimethyl-pyrazol-5-on. – a) 1-[6'-Butoxy-pyridyl-(2')]-3-methyl-pyrazol-5-on (Nr. 26). 10 g (0,05 Mol) getrocknetes 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-3-methyl-pyrazol-5-on (Nr. 12) wurden in 2,3 g (0,1 Mol) Natrium und 60 g (0,8 Mol) *n*-Butanol gelöst und in einem geschlossenen Bombenrohr 6 Std. auf 150–160° erhitzt. Das überschüssige Butanol wurde dann am Rotationsverdampfer abgedampft und das Rohprodukt mit Wasser aufgenommen. Die alkalische Lösung wurde mit 2N Salzsäure neutralisiert, wobei das 1-[6'-Butoxy-pyridyl-(2')]-3-methyl-pyrazol-5-on als weisser Niederschlag ausfiel und abfiltriert wurde. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser. Smp. 110–112°. Ausbeute 6,8 g (55%).

C₁₃H₁₇O₂N₃ (247,3) Ber. C 63,14 H 6,93 N 16,99% Gef. C 63,24 H 6,78 N 17,03%

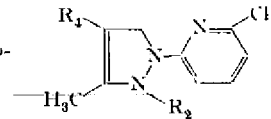
b) 1-[6'-Butoxy-pyridyl-(2')]-2,3-dimethyl-pyrazol-5-on (Nr. 27). Zu einer Lösung von 9,5 g Kaliumhydroxid in 600 ml abs. Äthanol gaben wir 30 g (0,12 Mol) 1-[6'-Butoxy-pyridyl-(2')]-3-methyl-pyrazol-5-on. Während $\frac{3}{4}$ Std. wurden 27,2 g (0,19 Mol) Methyljodid, gelöst in 60 ml abs. Äthanol, hinzugegeben, dann wurde 6 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht. Nachher wurden Äthanol und nicht umgesetztes Methyljodid am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt nahmen wir in Chloroform auf und trennten das Produkt durch Filtration von dem in der Reaktion gebildeten Kaliumjodid ab. Das 1-[6'-Butoxy-pyridyl-(2')]-2,3-dimethyl-pyrazol-5-on, welches noch gemischt mit dem nicht umgesetzten Edukt vorlag, wurde mit 2N Natronlauge aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Destillation und Chromatographie an Alox (neutral, Aktivität II). Eluierungsmittel: Chloroform/Äthanol-(5:1). Smp. 79°; Ausbeute 63%.

C₁₄H₁₉O₂N₃ (261,3) Ber. C 64,34 H 7,33 N 16,08% Gef. C 64,60 H 7,39 N 16,08%

E. Pharmakologische Untersuchungen. - Die Substanzen Nr. 1-27 wurden in der Pharmakologischen Abteilung (Leitung Dr. E. EICHENBERGER) der Dr. A. WANDER A.G., Bern, und teilweise von Herrn Prof. P. FABIANI, Paris, untersucht. Die Resultate sind in den Tab. 1, 2, 4 und 5 aufgeführt. Die Substanzen Nr. 12-27 zeigen keine auswertbaren entzündungswidrigen Eigenschaften.

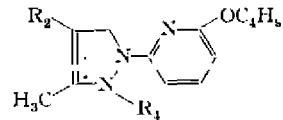
F. Diskussion der Resultate. - Die *antipyretische Wirksamkeit* der Substanzen Nr. 1-11 (siehe Tab. 1 und 2), welche sich dadurch charakterisieren, dass sie in (N-2)-Stellung nicht durch eine Methyl-Gruppe substituiert sind, erreicht in keinem Falle jene von Pyramidon® und Antipyrin®. Dieser Befund bestätigt die früher gemachte Beobachtung, dass erst die Methylierung von 1-Phenyl-3-methyl-pyrazol-5-on zu 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazol-5-on (= Antipyrin®) die antipyretischen Eigenschaften in Erscheinung treten lässt. Etwas deutlicher sind die antipyretischen Eigenschaften bei den Substanzen Nr. 13-25 (siehe Tab. 4); die Einführung von Chlor in den Pyridyl-Rest und die (N-2)-Methylierung scheinen die Antipyrese zu begünstigen.

Tabelle 4. *Pharmakologische Eigenschaften der 3,4- und 2,3,4-substituierten 1-(6'-Chlorpyridyl-(2'))-pyrazol-5-one*



Subst. Nr.	R ₃	R ₄	DL ₅₀ Maus mg/kg p.o. (approxim.)	Antipyrese Pyramidon = 1	Analgesie Maus ED ₅₀ mg/kg Pyramidon = 115
12	H	H		0	
13	CH ₃	H	>2160	0,64	>1000
14	H	CH ₃	>2160	0,77	>1000
15	CH ₃	CH ₃	>2160	<0,5	510
16	H	C ₂ H ₅	>2160	0,77	
17	CH ₃	C ₂ H ₅	450	1,0	> 100
18	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	>3000	<0,5	>1000
19	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	>3000	1,0	800
20	H	C ₄ H ₉	>3000	1,1	
21	CH ₃	C ₄ H ₉	2160	<0,5	1000
22	H	C ₆ H ₅	>3000	0,15	>1000
23	CH ₃	C ₆ H ₅	1470	0,4	510
24	H	CH ₂ C ₆ H ₅	1800	0,93	>1000
25	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	>2000		290

Tabelle 5. *Pharmakologische Eigenschaften der 3- und 2,3-methylierten 1-(6'-Butoxypyridyl-(2'))-pyrazol-5-one*



Subst. Nr.	R ₃	R ₄	DL ₅₀ Maus mg/kg p.o.	Analgesie Maus ED ₅₀ mg/kg Pyramidon = 115
26	H	H	>2150	keine
27	CH ₃	H	>2150	>215

Die *analgetische Wirksamkeit* erreicht bei keiner der untersuchten Substanzen jene des Pyramidons®. In der 1-[6'-Chlorpyridyl-(2')]-Reihe (siehe Tab. 4) verstärkt die (N-2)-Methylierung die analgetische Wirkung.

Eine *entzündungswidrige Wirkung* ist bei verschiedenen der untersuchten Substanzen vorhanden, erreicht aber lediglich bei den Substanzen Nr. 7 und 9 Werte, welche an das Butazolidin® heranreichen.

Innerhalb der untersuchten Substanzen sind einige *homologe Reihen* vorhanden. Keine der untersuchten Wirkungsarten zeigt einen Zusammenhang zwischen der C-Zahl der Homologen und ihrer Wirksamkeit. Es treten somit keine eindeutigen Konstitutions-Wirkungsbeziehungen in Erscheinung.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Wir synthetisierten eine Reihe von 3- und 3,4-substituierten 1-Pyridyl-(2',3' bzw. 4')-pyrazol-5-onen und 3,4- sowie 2,3,4-substituierten 1-[6'-Chlor- sowie 6'-Butoxy-pyridyl-(2')]-pyrazol-5-onen und beschrieben ihre physikalischen Eigenschaften.

2. Die 27 Substanzen wurden teilweise auf ihre antipyretischen, analgetischen und entzündungswidrigen Eigenschaften untersucht. Trotzdem einige Wirksamkeiten festgestellt werden konnten, verdient keine der untersuchten Substanzen eine weitere pharmakologische Bearbeitung.

3. Es wurde ein Beitrag geleistet zur Frage der Auswirkung der Einführung einer Pyridyl-Gruppe in die Pyrazol-5-one, der Methylierung des Stickstoffes in 2-Stellung und der homologen Reihe auf die Wirksamkeit.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. KNORR, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 2597 (1883).
- [2] J. BÜCHLI, Grundlagen der Arzneimittelforschung, Birkhäuser-Verlag, Basel 1963, S. 123, 124 und 562.
- [3] SCHERING AG., D.R.P. 406212 (1924).
- [4] R. G. FARGHER & R. FURNESS, J. chem. Soc. 107, 690 (1915).
- [5] SANDOZ AG., US. Pat. 2903460 (1959); 2904549 (1959).
- [6] DEGUSSA AG., Brit. Pat. 269982 (1926); Chem. Zbl. 1928, I, 2312; L. PIERONI, RAL (6) I, 306 (1927).
- [7] C. RÄTH & A. BINZ, D.R.P. 516534 (1931).
- [8] E. KOENIGS *et al.*, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 330 (1926).
- [9] C. ZWART & J. P. WIBAUT, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 74, 1003, 1062 (1955).
- [10] M. P. OPARINA, Khim. Farm. Prom. 4, 12 (1934).
- [11] L. KNORR, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 2040 (1884).
- [12] C. A. ROJAHN, Ber. deutsch. chem. Ges. 55, 2959 (1922).
- [13] C. RÄTH, Ö. Pat. 115634 (1930).