

Synthese von Amid en zwischen Alkoxybenzoesäuren und 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)

Von J. KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese einer Reihe neuer, noch nicht beschriebener Amide zwischen Alkoxybenzoesäuren und 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) beschrieben, die sich durch außerordentlich geringe Toxizität und ausgezeichnete analgetische und anti-phlogistische Eigenschaften auszeichnen.

4-Acylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) sind bereits einige beschrieben worden, so mit aliphatischen Carbonsäuren¹⁾²⁾³⁾, wie mit Chlor-⁴⁾ und mit Bromfettsäuren⁵⁾, mit verschiedenen Aminosäuren⁶⁻⁹⁾, mit Keto-carbonsäuren¹⁰⁾, mit Dicarbonsäureestern¹¹⁾ sowie deren freien Säuren¹²⁾, mit Pyridincarbonsäuren¹³⁾, mit 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure¹⁴⁾, mit Phthalsäure¹⁵⁾, verschiedenen Sulfonamiden¹⁶⁻¹⁸⁾, Benzoesäure¹⁹⁾, sowie

1) L. KNORR u. F. STOLZ, Liebigs Ann. Chem. **293**, 63 (1896).

2) DRP. 227013.

3) J. KLOSA, J. prakt. Chem. **19**, 51 (1963).

4) DRP. 357752/1896, DRP. 357752.

5) DRP. 238373, Jap. Pat. 3873/1958.

6) DRP. 357752.

7) T. TAKAHASHI, J. OKADA u. M. HORI, J. pharm. Soc. [Japan] **75**, 1431 (1955).

8) I. SATODA, T. FUKUI, K. FUJITA u. S. MORIMOTO, Ref. in Chem. Abstr., **51** 16 438c (1957).

9) T. TAKAHASHI u. K. OGYN, Referat ebenda, **52**, 12925i (1958); **52**, 12928a (1958).

10) DBP. 963517.

11) DBP. 915569.

12) USA-Pat. 2506654.

13) DBP. 1046058, USA-Pat. 2506654.

14) ST. WEIL, Zit. nach Chem. Zbl. **I**, 2834 (1928).

15) USA-Pat. 2506654.

16) P. BLANC, Ann. pharm. franc. **1952**, 40.

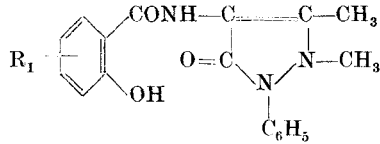
17) L. EGGER u. I. EGGER, Ref. nach Chem. Abstr. **48**, 10070i (1959).

18) T. TAKAHASHI u. K. KANEMATSU, Pharm. Bull. (Tokyo) **6**, 98 (1958).

19) K. KRATZL u. K. P. BERGER, Mh. Chem. **89**, 163 (1958).

wurden mit 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid oder Phosphortrichlorid umgesetzt. Die Ausbeuten betragen etwa 80%.

c) Substituierte 4-Benzoylamino-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) der nachstehenden Formel:



wurden in Form von Natriumsalzen oder vorteilhafter in wasserfreiem Aceton bei Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat mit verschiedenen Alkylhalogeniden umgesetzt. Die Ausbeuten betragen 60–80%.

Die pharmakologische Prüfung der erhaltenen neuen Körper hat ergeben, daß nahezu alle sich durch sehr geringe Toxizität (DL_{50} 3,00 bis 7,00 g oral pro kg/Maus) auszeichnen, ausgezeichnete analgetische und antiphlogistische Wirkung besitzen. Die größten Vorteile zeigte die Verbindung VII. Die therapeutische Breite der neuen Verbindungen ist mehrfach günstiger als bei Salicylamid, Dipyrin oder Phenacetin. Dies ist bemerkenswert, weil hier einer der wenigen Fälle vorliegt, daß an sich das wenig giftige Salicylamid durch weitere Synthese mehrfach unter Steigerung der analgetischen Wirkung veredelt wurde, während die Toxizität des Dipyrins ebenso bei Erhaltung deren günstiger analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Eigenschaften vermindert wurde.

Beschreibung der Versuche

4-(2'-Oxy-3'-methylbenzoylamino-) -1-phenyl-2,3-dimethyl- pyrazolon-(5) (II)

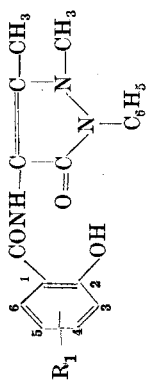
a) 15,2 g o-Kresotinsäure (= 2-Oxy-3-methylbenzoesäure) wurden mit 20,4 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) in 100 ml Toluol heiß gelöst; in diese heiße Lösung wurden unter Rückfluß und unter intensivem Rühren innerhalb 30 Minuten 6 ml Phosphortrichlorid zugetropft, so daß das Reaktionsgut zum lebhaften Sieden kam. Nachdem die Hälfte des Phosphortrichlorides zugefügt war, setzte eine harzige Abscheidung ein, so daß die Rührung abgestellt wurde. Nach Beendigung der Phosphortrichloridzugabe wurde noch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt, erkalten gelassen, Toluol dekantiert, der harzige, braunrote Rückstand wurde mit 200 ml Wasser aufgeköcht, auf 40 bis 50 °C erkalten gelassen und mit einer 25proz. wäßrigen Sodalösung neutralisiert. Das abgeschiedene, braune Harz wurde abfiltriert, getrocknet, in 100 ml Äthanol heiß gelöst, mit Tierkohle entfärbt, filtriert und das Filtrat bis zur milchigen Trübung mit Wasser versetzt. Es fielen farblose, derbe Kristalle aus. Schmp.: 123–125 °C. Ausbeute 31 g.

Gut löslich in Alkoholen, unlöslich in Äther, Benzol, Toluol und Wasser, gut löslich in Alkalien, unlöslich in Mineralsäuren.

$C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,2) ber.: C 67,65; H 5,68; N 12,46;
gef.: C 67,37; H 5,68; N 12,05.

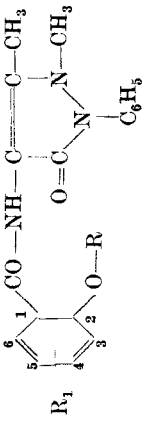
Tabelle 1

4-Benzoylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolone-(5)



Nr.	R ₁	Stellungs-Nr.	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %				Schmp. °C		
					ber. C	H	N	gef. C		H	N
III.	CH ₃	4	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	337,2	67,32	5,68	12,10	67,23	5,40	12,00	250—252
IV.	CH ₃	5	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	337,2	67,32	5,68	12,10	67,39	5,51	12,15	226—228
V.	Cl	5	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	357,6	60,40	4,47	11,74	60,25	4,90	12,00	253—255
VI.	OH	5	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄	339,2	63,71	5,01	12,39	63,83	5,21	12,50	254—256

Tabelle 2
4-(2'-Alkoxybenzylamino)-1-phenyl-2,3-dimethylamino-pyrazolone-(5)



Nr.	R ₁	Stellungs-Nr.	R	Summelformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in %		Schmp. °C
						ber. N	gef. N	
VIII.	H	—	HC≡C-CH ₂ -	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	361,1	11,63	11,75	103—105
IX.	H	—	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	363,1	11,63	11,58	138—140
X.	H	—	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{HC} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₃	393,2	10,70	10,62	160—162
XI.	H	—	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₃	427,2	9,83	10,00	142—144
XII.	H	—	-CH ₂ -CONH ₂	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄	380,1	14,73	14,93	202—204
XIII.	H	—	H ₃ C ₂ -O--NH-CO-CH ₂ -	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₅	500,2	11,20	11,04	186—188
XIV.	H	—	CH ₃ -CH ₂ -CH-COOC ₂ H ₅	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅	437,2	9,61	9,90	86—88
XV.	H	—	-CH ₂ -CO-NH-C-	C ₃₁ H ₃₀ N ₆ O ₅	566,3	14,83	15,02	193—195

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R ₁	Stellungs-Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber. N	gef. N	Schmp. °C
XVI.	H	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	382,2	14,66	14,87	80—82
XVII.	H	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---N---} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₃	422,2	13,27	13,35	92—94
XVIII.	H	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O} \\ \quad \quad \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N---} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄	436,2	12,84	12,69	158—160
XIX.	H	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---N---} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	434,2	12,90	12,78	153—155
XX.	H	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O} \\ \quad \quad \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N---} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₄	526,3	10,64	10,70	158—160
XXI.	Cl	5	$\text{---CH}_2\text{---C}\equiv\text{CH}$	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	395,6	10,61	10,82	163—165
XXII.	Cl	5	$\text{---CH}_2\text{---CH}=\text{CH}_2$	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	397,6	10,56	10,68	140—142
XXIII.	Cl	5	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	413,7	10,15	10,23	133—135
XXIV.	Cl	5	---CH_3	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	371,6	11,30	11,35	164—166
XXV.	Cl	5	$\text{---CH}_2\text{---(CH}_2\text{)}_3\text{---CH}_3$	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	427,7	9,82	10,00	85—87
XXVI.	Cl	5	$\text{---CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	447,8	9,38	9,50	120—122
XXVII.	CH ₃	5	$\text{---CH}_2\text{---CH}_3$	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃	365,1	11,50	11,67	198—200
XXVIII.	CH ₃	5	$\text{---CH}_2\text{---C}\equiv\text{CH}$	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	375,1	11,20	11,33	153—155
XXIX.	CH ₃	5	$\text{---CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₃	427,2	9,83	10,00	46—48

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R ₁	Stellungs-Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber. N gef. N	Schmp. °C
XXX.	CH ₃	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₃	408,2	19,72 13,91	128–130 sintert. ab: 92–94 110–112
XXXI.	CH ₃	5	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃	436,2	12,84 13,00	
XXXII.	CH ₃	4	-C ₂ H ₅	C ₂₁ N ₂₃ N ₃ O ₃	365,1	11,50 11,57	145–147
XXXIII.	CH ₃	4	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	377,1	11,14 11,27	134–136
XXXIV.	CH ₃	4	-CH ₂ -C≡CH	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	375,1	11,20 11,12	148–150
XXXV.	CH ₃	4	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₃	427,2	9,83 9,91	160–162
XXXVI.	CH ₃	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃	436,2	12,84 12,77	128–130
XXXVII.	CH ₃	3	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	377,1	11,14 11,31	128–30
XXXVIII.	CH ₃	3	-CH ₂ -C≡CH	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	375,1	11,20 10,98	160–162

b) 18,7 g 2-Oxy-3-methyl-benzoylchlorid (= o-Kresotinsäurechlorid) wurden in 60 ml wasserfreiem Toluol gelöst, diese Lösung wurde unter Rühren und Kühlen, so daß die Temperatur nicht über 30 °C stieg, in eine Lösung von 41 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) und 15 ml Toluol eintropfen gelassen; es schied sich sofort eine rötlichbraune Masse ab. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, abkühlen gelassen, Toluol dekantiert, die harzige Masse mit 250 ml Wasser aufgekocht, bei 30 bis 40 °C mit 25proz. wäßriger Sodalösung neutralisiert, Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol unter Zusatz von Wasser bis zur Trübung umkristallisiert. Ausbeute 16 g. Schmp.: 123—125 °C.

$C_{18}H_{19}N_3O_3$ (337,2) ber.: C 67,65; H 5,68; N 12,46;
gef.: C 67,31; H 5,61; N 12,25.

Analog sowohl nach a) wie nach b) wurden unter Verwendung von m- und p-Kresotinsäure, sowie 5-Chlorsalicylsäure die in Tab. 1 beschriebenen Amide erhalten. Diese Amide sind in Alkalien bei pH 9—10 gut löslich, durch Säuren werden sie gefällt, ebenso durch Kohlensäure. Sie sind gut löslich in heißen Alkoholen, unlöslich in Wasser, Benzol, Toluol und Äther.

4-(-2'-Äthoxybenzoylamino)-1-phenyl-2,3-dimethylamino-pyrazolon-(5) (VII)

c) 60,4 g 4-(2'-Oxy-benzoylamino)-1-phenyl-2,3-dimethylamino-pyrazolon-(5) I, dargestellt nach ZORN und SCHMIDT²⁰), wurden in 1000 ml (= 1 l) wasserfreiem Aceton suspendiert. Nachdem 25 ml Äthylbromid und 50 g gepulvertes wasserfreies Kaliumcarbonat zugefügt wurden, wurde 20 bis 24 Stunden unter Rühren gekocht. Die gelbe Kristallmasse wurde nach Beendigung der Kochzeit filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierte VII in schönen, derben Kristallen aus. Der Filtrerrückstand wurde mit 500 ml Wasser aufgekocht. Nicht gelöst blieb VII, welches abfiltriert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert wurde. Kristallisiert in schönen, farblosen oft zentimeterdicken Drüsen aus.

Schmp.: 160—162 °C, Ausbeute 70 g.

$C_{20}H_{21}N_3O_3$ (351,1) ber.: C 68,37; H 6,00; N 11,96;
gef.: C 68,43; H 6,12; N 12,11.

Analog unter Anwendung verschiedener Halogenalkyle wurden die in Tab. 2 aufgeführten Äther dargestellt, die alle in Alkoholen gut löslich sind, ebenso gut löslich in Aceton, heißem Benzol, mäßig löslich in Wasser, gut jedoch in Wasser—Alkoholgemischen, unlöslich in Alkalien.

Berlin-Zehlendorf, Jänickestr. 13, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 30. August 1963.