

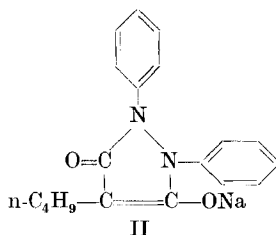
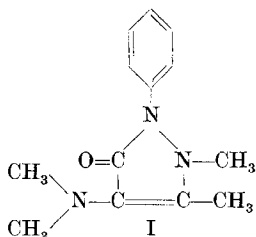
79. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger Pyrazolone und Pyrazole

von J. Büchi, H. R. Meyer¹⁾, R. Hirt, F. Hunziker, E. Eichenberger
und R. Lieberherr †.

(12. II. 55.)

A. Einleitung.

Die aus dem Bestreben, Chinin herzustellen, von Knorr²⁾ entdeckte Körperklasse der Pyrazolone bildet noch heute einen wichtigen Bestandteil antipyretisch wirksamer Analgetica. Mit dem Irgapyrin, dem hochwirksamen Kombinationspräparat von Pyramidon (I) und Butazolidin-natrium (II), erhielt die Forschung in dieser Reihe wieder neuen Auftrieb. Während alle möglichen Abwandlungen des Pyrazolons pharmakologisch untersucht worden sind³⁾ und einige davon zu klinisch interessanten Präparaten ausgewertet wurden, fehlen systematische Untersuchungen auf dem Gebiet der Pyrazole fast ganz.



Pharmakologische Prüfungen einfach alkylierter Pyrazole⁴⁾ zeigten sowohl analgetische wie narkotische Wirkungen. Amide, Dialkylamide und Morpholide verschiedener Pyrazol-3,5-dicarbonsäuren⁵⁾ erwiesen sich als stark narkotisch, besonders die Dimorpholide der 1-i-Amyl- und der 1-n-Hexylpyrazol-3,5-dicarbonsäuren, denen die zentralerregende Komponente der andern Amide nicht anhaftete. Einige 4-Nitrosoderivate von Alkylpyrazolen⁶⁾ besitzen germizide Wirkung, verursachen gleichzeitig auch eine Hautallergie, während geeignet substituierte Sulfonamide des 4-Aminopyrazols bakteriostatische Eigenschaften aufweisen⁷⁾.

¹⁾ H. R. Meyer, Diss. ETH., Zürich 1954.

²⁾ L. Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, 2597 (1883).

³⁾ H. Ursprung, Diss. ETH., Zürich 1948.

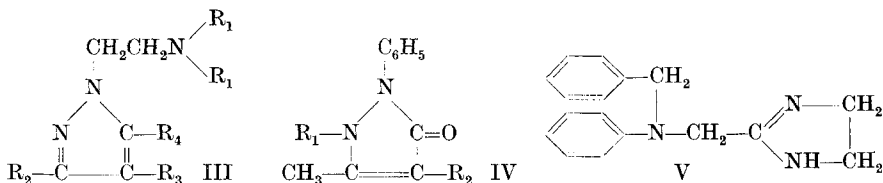
⁴⁾ IG. Farben, DRP. 520855; Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabrik. **17**, 2569 (1930).

⁵⁾ E. Eidebenz & K. Koulen, Arch. Pharmaz. **281**, 171 (1943).

⁶⁾ G. L. McNew & N. K. Sundholm, Phytopathology **39**, 721 (1949); N. K. Sundholm, USP. 2510724 (1950).

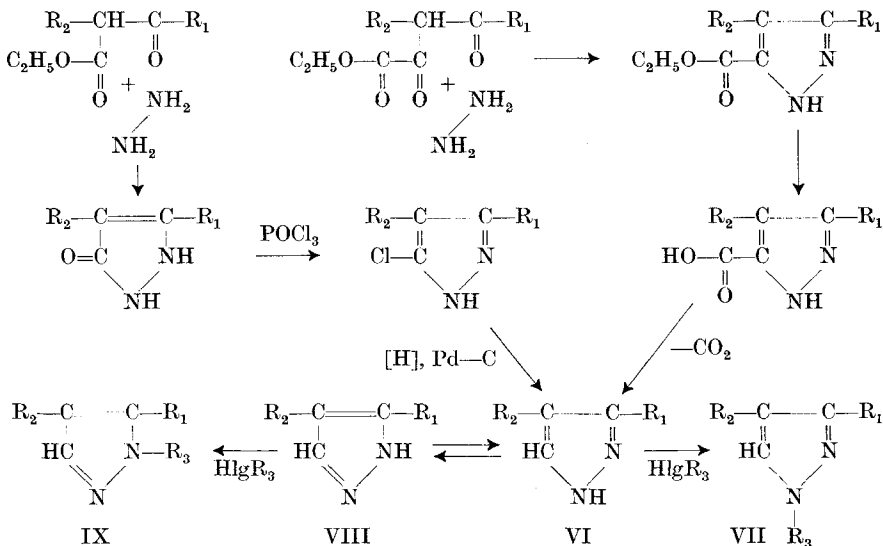
⁷⁾ Abbott Co., USP. 2384964 (1945).

Als Hauptaufgabe hatten wir uns neben der einfachen N-Alkylierung verschiedener Pyrazole die Synthese und pharmakologische Prüfung von Verbindungen gestellt, bei denen die Pyrazol- und Pyrazolonklassen mit der Äthylendiaminstruktur vieler Antihistaminica verknüpft war (III und IV). Dies geschah in Anlehnung an die bei der Imidazolinreihe und den klinisch ausgewerteten Produkten, wie Antistin (V), gemachten Erfahrungen.



B. Synthese der N-alkylierten Pyrazole und Pyrazolone.

Die Darstellung der Pyrazole geschah auf verschiedene Weise, wobei der Kondensation mit 2,4-Diketoverbindungen mit Hydrazinhydrat der Vorzug zu geben ist¹⁾²⁾, wenn auch bei der Decarboxylierung der Pyrazol-5-carbonsäuren ein Teil pyrolysiert wurde. Die Chlorierung der einfacher darzustellenden Pyrazolone mit Phosphoroxychlorid³⁾ im Bombenrohr und die nachfolgende katalytische Hydrierung der Chlorpyrazole liess sich nur bei niederalkylierten Pyrazolonen mit guter Ausbeute durchführen.



wobei R₁ = Alkyl, Aryl, Arakyl, R₂ = Wasserstoff, Alkyl, und R₃ = Alkyl, Arakyl, Alkylaminoalkyl, sein kann.

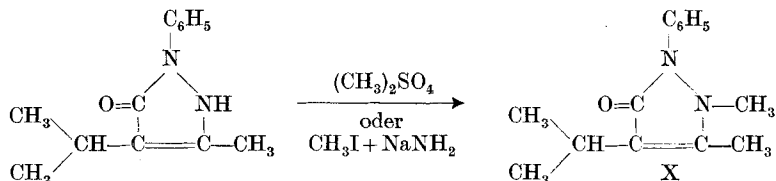
¹⁾ *K. v. Auwers & F. Niemeyer*, J. prakt. Chem. [2] **110**, 153 (1925).

²⁾ C. Bülow, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 2200 (1904).

³⁾ *A. Michaelis*, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 2106 (1910).

Die Synthese der 1-Phenyl-3-methyl-4-alkyl-pyrazol-5-one folgte dem klassischen Weg von *Knorr*¹⁾ durch Kondensation von Phenylhydrazin mit 2-alkylierten Acetessigestern. Die entsprechende Isopropylverbindung wurde durch katalytische Hydrierung des Gemisches von „technischem Pyrazolon“ (1-Phenyl-3-methyl-pyrazol-5-on) und Aceton dargestellt²⁾.

Die N-Alkylierung der Pyrazole und Pyrazolone wurde mittels Natriumamid mit Halogenalkylverbindungen in absolutem Dioxan ausgeführt. Im Verlaufe unserer Arbeiten bemerkten wir, dass bei einigen Alkylaminoalkyl-pyrazolen isomere Produkte vorhanden waren. Dies lässt sich durch Tautomerisierung von VI zu VIII erklären. Die sehr schwierige Trennung der Isomeren ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Auch wurde festgestellt, dass man bei der Behandlung von 1-Phenyl-3-methyl-4-i-propyl-pyrazol-5-on mit Methyljodid und Natriumamid in Dioxan oder mit Dimethylsulfat das gleiche Produkt, Larodon (X), erhielt.



Die Alkylaminoalkylhalogenide erhielt man aus den entsprechenden Alkoholen mit Thionylchlorid, und diese letzteren, sofern sie nicht im Handel waren, beim Durchleiten von Äthylenoxyd oder von Propyl-1,2-oxyd durch die flüssigen, sekundären Amine³⁾⁴⁾. Als einzige C-4-alkylaminoalkylierte Verbindung wurde das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-diäthylaminoäthyl-pyrazol-5-on aus N-Phenyl-N'-methylhydrazin und 2-Diäthylaminoäthylacetessigester dargestellt, wobei uns diese Verbindung lediglich zum pharmakologischen Vergleich mit den N-2-alkylaminoalkylierten Pyrazolonen diene.

Wir danken der Firma Dr. A. Wander AG., Bern, für die Unterstützung dieser Arbeit.

C. Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen sind von Herrn Dr. *Lehner* im Mikrolabor der Firma Dr. A. Wander AG., Bern, und von Fr. *E. Kunz* im Mikrolabor der organisch-technischen Abteilung der ETH., Zürich, ausgeführt worden.

3-Benzoyl-3-methyl-brenztraubensäure-äthylester: Die gekühlte Lösung von 7,29 g Natrium in 150 cm³ absolutem Äthanol wurde tropfenweise mit einem Gemisch

¹⁾ L. *Knorr*, loc. cit.

²⁾ *Hoffmann-La Roche*, DRP. 558 473, 565 799 (1932).

³⁾ A. R. *Goldfarb*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2280 (1941).

⁴⁾ IG. *Farben*, FP. 802 416 (1936).

von 40,3 g Propiophenon und 43,8 g Oxalsäure-diäthylester versetzt. Dabei kristallisierte das Natriumsalz nicht aus, die eingeeengte Alkohollösung wurde zwischen Äther und Eiswasser verteilt und die sauren Anteile der Ätherschicht mit kalter 2-n. Natronlauge in die wässrige Phase aufgenommen. Diese wurde in vorgelegte 200 cm³ 2-n. Salzsäure einlaufen gelassen, das abgeschiedene Öl mit Äther ausgezogen und der Destillation unterworfen. Bei der Destillation am Hochvakuum zersetzte sich das Öl ziemlich stark (Abspalten von Kohlenmonoxyd) und konnte deshalb nicht fertig gereinigt werden. Erhalten 46 g (66%).

3-Phenyl-4-methyl-pyrazol-5-carbonsäure-äthylester: Zur Lösung von 46 g 3-Benzoyl-3-methyl-brenztraubensäure-äthylester in 250 cm³ Eisessig wurden in einem Dreihalskolben 12,8 g Hydrazinhydrat (85-proz.) zutropft. Nach zehnmütigem Aufkochen erhielt man beim Verdünnen mit Wasser ein zähes Öl, das mit festen Anteilen durchsetzt war. Die verdünnte essigsäure Reaktionslösung wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der kristalline Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Smp. 102 bis 103°. Erhalten 23,9 g (52,5%).

3-Phenyl-4-methyl-pyrazol-5-carbonsäure: 14,65 g 3-Phenyl-4-methyl-pyrazol-5-carbonsäure-äthylester wurden in 200 cm³ 2-n. Natronlauge 2 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung mit Aktivkohle geklärt und mit 50-proz. Essigsäure bis pH 4–5 angesäuert. Der feinkristalline Niederschlag der Säure wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Smp. 248–250°. Erhalten 13,3 g (96%).

3-Phenyl-4-methyl-pyrazol: 13,3 g 3-Phenyl-4-methyl-pyrazol-5-carbonsäure wurden mit 5 g Kupferbronze verrieben und im schräggestellten Destillierkolben trocken erhitzt (Badtemperatur 270–280°). Nach einer halben Stunde wurde das 3-Phenyl-4-methyl-pyrazol am Hochvakuum destilliert. Sdp. 198–203°/0,4 mm. Beim Verreiben mit einem Glasstab kristallisierte das Produkt. Smp. 116–118°. Erhalten 7,03 g (66,5%)¹⁾.

N-Dimethylaminoäthyl-3-phenyl-4-methyl-pyrazol: 6,93 g 3-Phenyl-4-methyl-pyrazol wurden in 100 cm³ absolutem Dioxan gelöst, mit 1,9 g Natriumamid aufgekocht und die Natriumverbindung mit 5,2 g Dimethylaminoäthylchlorid 2 Std. unter Rückfluss zum Sieden gebracht. Die basischen Anteile wurden auf die übliche Weise aufgearbeitet, indem die anorganischen Teile in Wasser gelöst und die organischen Anteile mit Äther ausgezogen und über die essigsäure Lösung gereinigt wurden. Der Rückstand wurde destilliert. Sdp. 167–170°/12 mm. Erhalten 6,87 g (68,4%).

Das Hydrochlorid konnte nicht kristallin erhalten werden, weshalb das Öl im Kragenkölbchen zur Analyse destilliert wurde.

$C_{14}H_{19}N_3$	Ber. C 73,43	H 8,29	N 18,34%
	Gef. „ 73,40	„ 8,03	„ 18,28%

Die in Tab. 1 aufgeführten substituierten Pyrazole sind nach den gleichen Methoden hergestellt worden.

1-Phenyl-3-methyl-4-i-propyl-pyrazol-5-on: Durch katalytische Hydrierung von 42 g 1-Phenyl-3-methyl-pyrazol-5-on mit Raney-Nickel in 84 g Aceton erhielt man 40,7 g 1-Phenyl-3-methyl-4-i-propyl-pyrazol-5-on (78%). Smp. 114–115°.

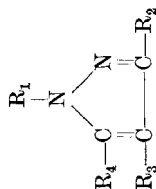
1-Phenyl-2-(N-piperidinoäthyl)-3-methyl-4-i-propyl-pyrazol-5-on: Die Lösung von 6,48 g 1-Phenyl-3-methyl-4-i-propyl-pyrazol-5-on in 100 cm³ absolutem Dioxan wurde mit 1,8 g Natriumamid versetzt, nach kurzem Sieden mit 6,65 g N-Piperidinoäthylchlorid versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die basischen Anteile wurden auf die übliche Weise aufgearbeitet und der Rückstand destilliert. Sdp. 141–144°/0,35 mm. Erhalten 7,82 g (79,7%) Das Hydrochlorid wurde aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Smp. 168,5–169,5°.

$C_{20}H_{30}ON_3Cl$	Ber. N 11,56	HCl 10,04%
	Gef. „ 11,76	„ 10,22%

¹⁾ C. Barat, J. Indian chem. Soc. **8**, 801 (1931).

Tabelle 1.

Hergestellte substituierte Pyrazole.

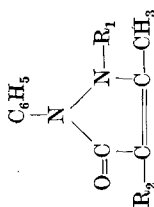


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sdp./Druck (Base) °C/mm	Smp. °C (Hydro- chlorid)	Analysenresultate				Aus- beuten (Base) in %
						% N ber.	% N gef.	% HCl ber.	% HCl gef.	
 -CH ₂ - ¹⁾	CH ₃	H	CH ₃	140—142/12	171—172	12,62	12,43	16,37	16,72	49,6
n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	CH ₃	93—96/11	91—92	14,85	14,76	19,35	19,28	48,9
n-C ₆ H ₁₁	CH ₃	H	CH ₃	104—105/13	²⁾	16,86	16,74	—	—	50,1
i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	105—107/12	²⁾	16,86	17,04	—	—	48,8
n-C ₈ H ₁₃	CH ₃	H	CH ₃	114—116/12	²⁾	15,56	15,65	—	—	48,5
n-C ₇ H ₁₅	CH ₃	H	CH ₃	132—136/12	²⁾	14,43	14,62	—	—	50,8
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	CH ₃	CH ₃	H	105—107/12	150—151	20,65	20,50	17,93	18,05	49,6
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	CH ₃ —CH— CH ₃	H	H	106—107/11	104—105	19,31	19,40	16,73	16,70	82,7
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	C ₆ H ₅ —	H	H	125—128/1	135—136	16,69	16,67	14,53	14,63	80,3 ³⁾
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	C ₆ H ₅ —	CH ₃	H	167—170/12	²⁾	18,34	18,28	—	—	68,4
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	H	H	173—175/13	173—175	15,83	16,00	13,74	13,76	88,9

¹⁾ K. von Auwers, Ber. deutsch. chem. Ges. 55, 3885 (1922).²⁾ Das Hydrochlorid konnte nicht kristallisiert werden, die Analysenresultate beziehen sich auf die freie Base.³⁾ Diese Verbindung ist inzwischen auch von R. G. Jones und Mitarbeitern, J. org. Chem. 19, 1428 (1954), hergestellt und beschrieben worden.

Tabelle 2.

Hergestellte 1-Phenyl-pyrazol-5-one.



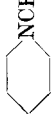
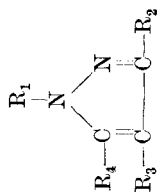
R ₁	R ₂	Sdp./Druck (Base) °C/mm	Smp. Hydrochlorid	Analysenresultate				Aus- beuten (Base) in %
				% N ber.	% N gef.	% HCl ber.	% HCl gef.	
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ ---	CH ₃	149—151/0,9	174,5—175	14,22	13,81	12,36	12,52	71,5
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)---	CH ₃	170—172/1,5	169,5—170,5	13,56	13,30	11,80	11,76	50,9
 NCH ₂ CH ₂ ---	CH ₃	158—161/0,3	149 —151	12,54	12,31	10,90	11,11	51,5
 NCH ₂ CH ₂ ---	C ₂ H ₅	174—176/0,4	159 —159,5	12,03	11,66	10,94	10,86	61,3
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ ---	i-C ₃ H ₇	143—148/0,4	93 —94	12,99	13,07	11,28	10,89	71,4
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)---	i-C ₃ H ₇	125—129/0,3	170,5—171,5	12,45	12,31	10,71	10,47	84,1
 NCH ₂ CH ₂ ---	i-C ₃ H ₇	141—144/0,1	168,5—169,5	11,56	11,76	10,04	10,22	79,7

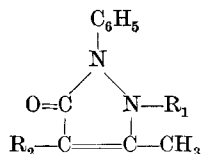
Tabelle 3.



Vergleichssubstanzen: Pyramidon Benadryl				Analgesie (100 mg/kg p.o.)	Spasmyse			Tox. ¹⁾
					Acetylcholin	Histamin	Barium- chlorid	
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄					
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	H	CH ₃	++	6,4	8,2	4,6	
n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	H	CH ₃	+	< 4,0	4,6	4,0	
n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	H	CH ₃	+	< 4,0	4,0	< 4,0	
i-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	H	CH ₃	++	4,0	4,0	4,0	
n-C ₆ H ₁₃ -	CH ₃ -	H	CH ₃	-	4,0	4,0	4,0	
n-C ₇ H ₁₅ -	CH ₃ -	H	CH ₃	++	4,6	4,0	4,0	
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	H	CH ₃	++	6,4	5,2	5,2	tox.
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃	H	+	< 4,0	4,0	< 4,0	tox.
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	H	H	(+)	4,0	4,6	< 4,0	
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	H	H	(+)	< 4,0	4,6	< 4,0	
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃	H	(+)	4,0	4,0	4,0	
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	H	+	< 4,0	4,0	< 4,0	

¹⁾ Die Toxizität wurde nur bei Verbindungen mit erhöhter Wirkung bestimmt.

Tabelle 4.



R ₁	R ₂	Analgesie (100 mg/kg)	LD/50 (Maus p.o.) mg/kg
CH ₃ —	(CH ₃) ₂ N— (Pyramidon als Vergleichssubstanz)	++ od. 100	430
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	CH ₃ —	(+)	*)
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)—	CH ₃ —	135	200
 N—CH ₂ CH ₂ —	CH ₃ —	10	*)
 N—CH ₂ CH ₂ —	C ₂ H ₅ —	29	275
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	i-C ₃ H ₇ —	85	320
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)—	i-C ₃ H ₇ —	110	275
 N—CH ₂ CH ₂ —	i-C ₃ H ₇ —	0	*)
CH ₃ —	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	70	465

*) Die Toxizität wurde des geringen Wirkungsgrades wegen nicht bestimmt.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-diäthylaminoäthyl-5-pyrazolon: Die molare Mischung von 12 g N-Phenyl-N'-methylhydrazin und 24,6 g 2-diäthylaminoäthyl-acetessigester wurde unter Stickstoff in einem Destillierkolben 6 Std. auf 160° erhitzt. Im Kondensat konnte Wasser und Äthanol festgestellt werden. Die basischen Anteile wurden aufgearbeitet und der ölige Rückstand destilliert. Sdp. 165–171°/0,2 mm. Erhalten 6,72 g (23,8%). Das Dihydrochlorid wurde aus Äthanol/Äther umkristallisiert.

C₁₇H₂₇ON₃Cl₂ Ber. N 11,67 HCl 20,27%
Gef. „ 11,73 „ 20,47%

Die in Tab. 2 aufgeführten substituierten Pyrazolone wurden nach der gleichen Methode hergestellt.

D. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen.

Die pharmakologischen Untersuchungen der hergestellten Verbindungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der Firma Dr. A. Wander AG., Bern (Leitung: Dr. E. Eichenberger), durchgeführt, wofür wir an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen möchten.

Zur Untersuchung der analgetischen Wirkung der Pyrazolderivate wurde das von J. Büchi et al.¹⁾ beschriebene Verfahren benützt, während die spasmolytische Wirkung auf folgendem Wege ermittelt wurde:

Prinzip: An der glatten Muskulatur wird die Grenzkonzentration festgestellt, bei der die zu prüfende Substanz die Aufhebung einer bestimmten Kontraktur noch bewirkt.

¹⁾ J. Büchi, M. Prost, E. Eichenberger & R. Lieberherr, Helv. **35**, 1534 (1952).

Ausführung: In einer Glasapparatur, umgeben von einem Wasserbad mit konstanter Temperatur, wurde in fließender *Ringer*-Flüssigkeit das Darmstück eines Meerschweinchens aufgehängt. Das obere Ende des Darmstückes wurde mit einem Schreibhebel verbunden, dessen Schreibspitze auf einer langsam rotierenden Rolle die Bewegungen des Darmstückes aufschrieb. Die Kontraktur der glatten Muskulatur wurde durch Histamin ($10^{-7.4}$ -m. Lösung), durch Acetylcholin ($10^{-7.4}$ -m. Lösung) und durch Bariumchlorid (10^{-4} -m. Lösung) hervorgerufen.

Auswertung: Die durch die drei verschiedenen Wirkstoffe erzeugten Kontraktionen wurden mit Lösungen verschiedener Konzentration der zu prüfenden Substanz aufgehoben; als Vergleichsmass wurde der negative Logarithmus der wirksamen molaren Grenzkonzentration angegeben.

(Resultate der pharmakologischen Prüfung siehe Tabelle 3, Seite 676.)

Zur Untersuchung der analgetischen Wirkung der Pyrazolonderivate wurde das folgende Verfahren benützt:

Prinzip: Durch die Messung der Reaktionsdauer der einzelnen Tiere einem thermischen Reiz gegenüber erhält man ein Mass für die Wirkungsstärke der zu prüfenden Substanz.

Reagenzien und Tiere: Es wurden pro Prüfungsgruppe 5 weibliche weisse Mäuse von 20–25 g verwendet, die 100 mg/kg Prüfsubstanz als Aufschwemmung in 2-proz. Gummi arabicum per os erhielten. Als Testsubstanz diente Pyramidon.

Ausführung: Die Schwänze der zu prüfenden Tiere wurden einem thermischen Reiz von 50° ausgesetzt und die Reaktionsdauer gemessen. Die Schmerzempfindung wurde durch das Zucken des Schwanzes angezeigt. Die Blindversuche wurden 30, 15 und 0 Min. vor der Verabreichung der zu prüfenden Substanz vorgenommen, und die Versuche nach 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Min. wiederholt, um so die Latenzzeit und das Wirkungsmaximum festzustellen.

Auswertung: Die Wirkungsfläche des zu prüfenden Stoffes wurde in Prozenten der Pyramidonwirkungsfläche ausgedrückt.

(Resultate der pharmakologischen Prüfung siehe Tabelle 4, Seite 677.)

Diskussion der pharmakologischen Untersuchungsergebnisse. Aus der Tabelle 3 geht hervor, dass bei den N-alkylierten 3,5-Dimethylpyrazolen die Analgesie und die Spasmolyse mit steigendem Molekulargewicht zunimmt. Dabei erreicht die Wirkung des n-Heptyl-3,5-dimethylpyrazols bei der Lyse des Bariumchlorid- und Acetylcholinkrampfes die des Benadryls, fällt dagegen in seiner antihistaminischen Wirkung gegenüber der Vergleichssubstanz erheblich ab. Interessant ist auch das völlige Fehlen einer analgetischen Wirkung beim N-i-Pentyl-3,5-dimethylpyrazol. Die alkylierten N-Dimethylaminoäthyl-pyrazole zeigen unter sich keine nennenswerte Unterschiede weder in der analgetischen noch in der spasmolytischen Wirkung und fallen in der Stärke auch hinter den N-Alkylpyrazolen zurück. Die Toxizität der Pyrazol-Verbindungen wurde nicht systematisch bestimmt und trat bei den in-vivo-Versuchen nur bei 1-n-Hexyl- und 1-n-Heptyl-3,5-dimethylpyrazol deutlich auf.

Auf Grund der Tab. 4 kann festgestellt werden, dass die analgetische Wirkung der untersuchten Pyrazolone bei verzweigter Alkylaminoalkylkette diejenige des Pyramidons übertrifft, mit zunehmendem Molekulargewicht abnimmt und bei den Piperidino-N-äthylderivaten fast ganz verschwindet. Die Toxizität ist mit einer Ausnahme

wesentlich höher als die an sich schon hohe des Pyramidons. Das diesem strukturell am nächsten stehende 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-diäthylaminoäthyl-5-pyrazolon kommt ihm auch pharmakologisch am nächsten. Es zeigte sich, dass eine Weiterverfolgung in Richtung höherer Alkylderivate kaum zu therapeutisch interessanten Produkten führen dürfte.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung einiger N-alkylierter und N-alkylaminoalkylierter Pyrazole und Pyrazolone beschrieben. Die N-alkylierten Pyrazole zeigen mit steigendem Molekulargewicht erhöhte analgetische und spasmolytische Wirkungen, während die N-alkylaminoalkylierten Pyrazolone keine hervorstechenden Resultate ergeben. Die N-alkylaminoalkylierten Pyrazolone sind im allgemeinen toxischer als Pyramidon, dessen Wirkungsstärke sie jedoch selten erreichen.

Pharmazeutisches Institut der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich und Wissenschaftliche Forschungsabteilung der *Dr. A. Wander AG.* in Bern.

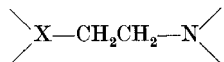
80. Synthese und Antihistamin-Wirkung von chinolyl-substituierten Äthylendiaminen

von J. Büchi, H. Siegrist¹⁾ und R. Lieberherr †.

(12. II. 55.)

A. Einleitung.

Seit der zufälligen Entdeckung von Stoffen mit spezifischem Histaminantagonismus, zu denen z. B. das Tastromin (I) gehört²⁾, sind die Forschungsarbeiten in dieser neuen Arzneimittelklasse in steigendem Masse intensiviert worden. Systematische Untersuchungen liessen bald einige Gesetzmässigkeiten zwischen chemischer Konstitution und pharmakodynamischer Wirkung erkennen. So enthalten fast alle Antihistaminica in irgendeiner Form die Gruppierung



wobei X = N, S, O oder C sein kann. Allerdings muss eine ausreichende Belastung von X vorhanden sein, und die Gesamtanordnung der Molekel muss über physikalisch-chemische Eigenschaften verfügen,

¹⁾ H. Siegrist, Diss. ETH. Zürich 1954.

²⁾ D. Bovey & A. M. Staub, C. r. Soc. biol. **124**, 547 (1937).