

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.

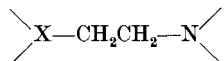
80. Synthese und Antihistamin-Wirkung von chinolyl-substituierten Äthylendiaminen

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



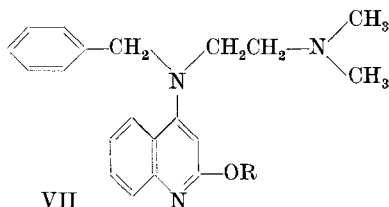
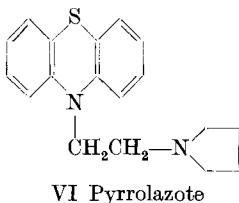
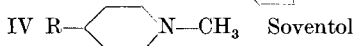
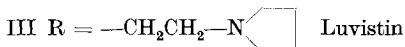
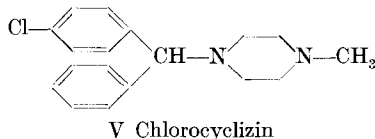
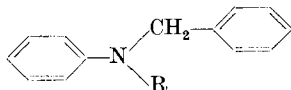
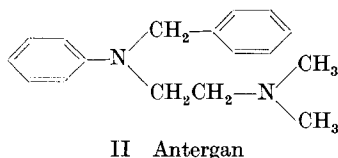
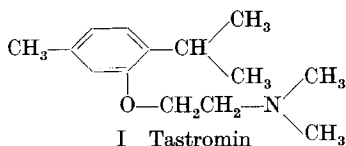
wobei X = N, S, O oder C sein kann. Allerdings muss eine ausreichende Belastung von X vorhanden sein, und die Gesamtanordnung der Molekel muss über physikalisch-chemische Eigenschaften verfügen,

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

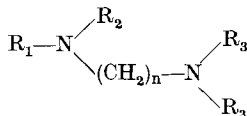
²⁾ D. Bovet & A. M. Staub, C. r. Soc. biol. **124**, 547 (1937).

welche Aufnahme, Verteilung und Affinität zu den spezifischen Zellelementen gewährleisten.

Die weitaus meisten histaminantagonistisch wirksamen Stoffe sind Äthylendiamin-Abkömmlinge, von denen als erste Substanz das Antergan (II) dem Handel übergeben werden konnte. Ersatz des Benzyl-Restes durch ev. substituierte heterocyclische Reste oder Substitutionen am Benzyl-Rest des Antergans bei gleichzeitiger Einführung eines Heterocyclus statt des Phenyl-Restes führten zu erheblichen Verbesserungen in bezug auf Wirkungsintensität und -dauer, Verträglichkeit sowie Herabminderung unangenehmer Nebenwirkungen. Ferner brachte auch die Abänderung der Äthylendiamingruppe selber neue Erfolge, so die Cyclisierung der endständigen Amino-Gruppe mit den Substituenten, z. B. Luvistin (III)¹⁾ oder mit der Äthylen-Brücke, z. B. Soventol (IV)²⁾, oder der Ringschluss der gesamten Äthylengruppe, z. B. Chlorocyclizin (V)³⁾. Auch die zentrale Amino-Gruppe kann in ein Ringsystem einbezogen werden, z. B. Pyrrolazote (VI)⁴⁾.



Aus einer Aufstellung der wichtigsten Forschungsarbeiten über Antihistaminica der Klasse der Äthylendiamine lassen sich folgende Regeln für das Zustandekommen einer guten histaminolytischen Wirkung ablesen:



Beide Stickstoff-Atome müssen tertiärer Natur sein.

Die Alkylen-Kette zwischen den beiden N-Atomen soll $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ sein. Ausnahmen: Soventol, Sandosten.

¹⁾ *Badische Anilin- und Soda-Fabrik*, E. P. 659.730 (1951).

²⁾ *A. Kraushaar*, *Arzneimittelforschung* **1**, 157 (1951).

³⁾ *R. Baltzli & J. C. Castillo*, DBP. 828.104 Kl. 12p (1952).

⁴⁾ *J. H. Hunter & W. B. Reid*, USPP. 2.483.998/9 (1948).

Die Alkylen-Kette darf nicht verzweigt sein. Ausnahme: Phenergan.

In den offenkettigen Äthylendiaminen sollen die beiden Reste R_1 und R_2 voneinander verschieden und entweder aromatischer oder heterocyclischer Natur sein.

Heterocyclische Reste sollen in α -Stellung an die Molekel gebunden sein. Ausnahme: Thenfadiol.

Substitutionen an 6-Ringen sollen in 4-Stellung, solche an 5-Ringen in 5-Stellung erfolgen. Als Substituenten eignen sich $-\text{OCH}_3$ oder $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$, wovon letztere die Toxizität herabsetzen.

Die endständige Amino-Gruppe soll dimethyliert sein. Ausnahme: Casantin. Auch die Cyclisierung zur Piperidyl- oder Pyrrolidyl-, ferner Morpholino-Gruppe ist möglich.

B. Synthese der chinolyl-substituierten Äthylendiamin-Derivate.

Nur wenige Autoren sahen in der Einführung eines Chinolin-Ringes eine Möglichkeit, zu weiteren Substanzen mit histaminolytischer Wirksamkeit zu gelangen. Es schien uns daher nicht ohne Interesse zu sein, einen in anderem Zusammenhang erfolgreichen Chinolyl-Rest mit der N,N-Dimethyl-N'-benzyl-äthylendiamin-Gruppe, wie sie z. B. im Pyribenzamin vorliegt, oder mit der N,N-Dimethyl-N'-p-methoxybenzyl-äthylendiamin-Gruppe z. B. des Neoantergans zu kondensieren. Wir wählten für unsere Versuche 2-Alkoxychinolin-4-carbonsäureamide, denen u. a. das Percain angehört.

Als Fortsetzung zu den Studien von *Lieberherr*¹⁾ über 2-Alkoxy-4-(β -diäthylaminoäthyl)-aminochinoline versuchten wir die entsprechenden Dimethylamino-Derivate zu erhalten, unter gleichzeitiger Substitution des zweiten Wasserstoff-Atoms der Amino-Funktion in 4-Stellung, entsprechend der Formel VII. Leider glückte uns die Synthese von Stoffen dieser Reihe nicht, da infolge von Resonanzformen im vorliegenden Fall die Einführung einer tertiären Amino-Gruppe in 4-Stellung verunmöglicht ist.

Von grösserem pharmakologischem Interesse erschien uns der Ersatz der Alkoxy-Gruppe in 2-Stellung durch einen asymmetrisch substituierten Äthylendiamin-Rest. Dadurch gelangt die tertiäre Amino-Funktion in α -Stellung, entspricht also am ehesten einer für optimale histaminolytische Wirkung erfolgversprechenden Konstitution. Die Carbonsäureamid-Gruppe in 4-Stellung liessen wir unsubstituiert oder führten nur einen einzigen niederen Alkyl-Rest ein. Das Wasserstoff-Atom der Säureamid-Gruppe ist relativ sauer und vermag so die Basizität der Gesamtmolekel etwas zurückzudrängen.

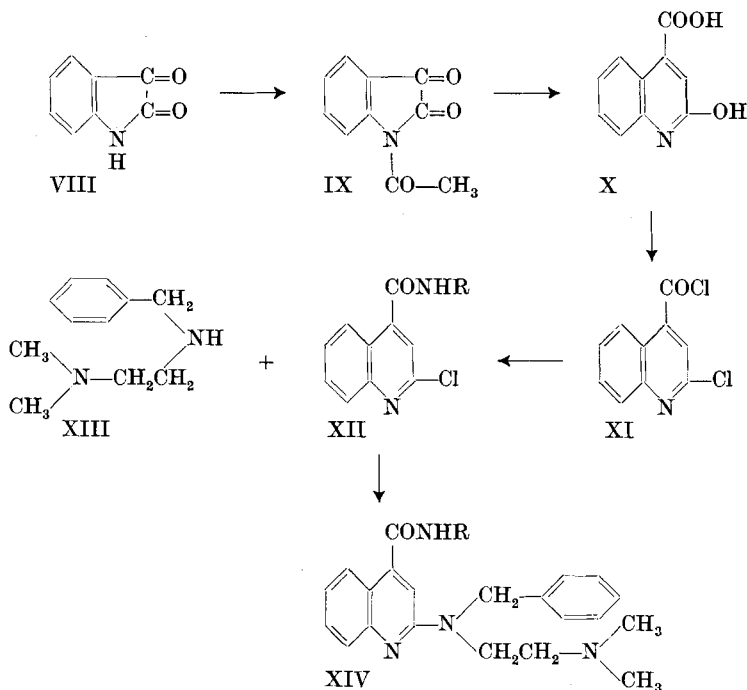
Zur Darstellung dieser Verbindungen acetylierten wir nach *Camps*²⁾ Isatin (VIII) mit Essigsäureanhydrid zu N-Acetylisatin (IX), das wir durch Kochen mit Natronlauge in 2-Oxychinolin-carbonsäure (X) überführten. Mit Phosphorpentachlorid erhielten wir aus der Säure das 2-Chlorchinolin-4-carbonsäurechlorid (XI). Dieses

¹⁾ R. Lieberherr, Diss. ETH., Zürich 1950.

²⁾ R. Camps, Arch. Pharmaz. **273**, 678 (1899).

kann entweder mit 37-proz. Ammoniak zum einfachen Säureamid oder nach *Schwyzer*¹⁾ mit Alkylaminen zu den gewünschten Amiden XII umgesetzt werden. Die Gewinnung des Endproduktes gelang nicht nach der von *Gardner & Stevens*²⁾ für 2-Chlorchinoxalin beschriebenen Methode des mässigen Erhitzens von XII mit den sekundären Aminen XIII ohne Lösungsmittel. Ebensowenig erfolgreich war das Verfahren von *Huttrer et al.*³⁾ der Kondensation von XII und XIII in Gegenwart von Natriumamid. Erst die weniger milden Kondensationsbedingungen beim Erhitzen auf 150° im Druckrohr während 2 Tagen führten zur Reaktion. Hingegen erwies sich das Aufarbeiten des harzartigen Rückstandes als ausserordentlich mühsam.

Reaktionsschema.



Bis zum Erhalt analysenreiner Substanz waren bis zu 11 Umkristallisationen notwendig, wobei das Wachstum der Kristalle 2 bis 4 Wochen in Anspruch nahm. In einigen Fällen gelang es, Verunreinigungen wegzusublimieren und dadurch die langwierige Reinigungsprozedur etwas abzukürzen. Der Versuch, die Substanzen durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd zu reinigen, war nicht erfolgreich.

¹⁾ G. Schwyzer, Diss. ETH., Zürich 1946, S. 90.

²⁾ J. H. Gardner & J. R. Stevens, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2322 (1949).

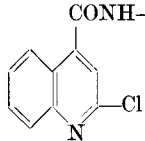
³⁾ C. P. Huttrer et al., J. Amer. chem. Soc. **68**, 1999 (1946).

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind im Block bestimmt und korrigiert worden. Die Mikroanalysen wurden von Frl. *E. Kunz*, Herrn *J. Schneller* im organisch-technischen Mikrolabor der ETH. Zürich, und von Herrn Dr. *H. Lehner* im Mikrolabor der *Dr. A. Wander AG.*, Bern, bestimmt.

2-Chlorchinolin-4-carbonsäure-methylamid. 10 g frisch hergestelltes 2-Chlorchinolin-4-carbonsäurechlorid wurden in 100 cm³ absolutem Äther gelöst und unter Kühlen in einem Kältegemisch portionenweise mit 20 g Methylamin in 50 cm³ absolutem Äther umgesetzt. Das Amid fiel als weisse Substanz aus. Nach 2 Std. Stehen wurde abgenutscht, mit verdünnter Natronlauge und Wasser, nachher zur Entfernung des überschüssigen Methylamins mit verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser neutral gewaschen. Aus dem ebenfalls durch Ausschütteln mit Salzsäure und Wasser gereinigten ätherischen Filtrat konnte nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers der restliche Teil des Produktes erhalten werden. Das 2-Chlorchinolin-4-carbonsäure-methylamid bildet feine, weisse Nadelchen vom Smp. 161–162°. Ausbeute 9,32 g (94,6%). Auf diese Weise stellten wir die übrigen in Tab. 1 zusammengestellten Säureamide her.

Tabelle 1.
2-Chlorchinolin-4-carbonsäureamide.

	R	Smp.	Ausbeute (%)
	—H	239–240°	100
	—CH ₃	161–162°	94,6
	—C ₂ H ₅	145–146°	94,8
	—C ₄ H ₉ n.	126–127°	95,6

N,N-Dimethyl-N'-benzyl-äthylendiamin. 10,0 g β -Dimethylaminoäthylamin¹⁾ wurden in 50 cm³ absolutem Alkohol gelöst und unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit nach und nach mit einer Lösung von 12,04 g reinem Benzaldehyd in 50 cm³ absolutem Alkohol versetzt. Das Gemisch wurde 1 Std. auf dem Wasserbad digeriert. Nach dem Erkalten wurde es in einer 500-cm³-Hydrierbirne mit einer Aufschwemmung von 20 g aktiviertem *Raney*-Nickel in absolutem Alkohol hydriert. In 2 Std. wurden 2,53 l (99,5% der berechneten Menge) Wasserstoff aufgenommen. Das *Raney*-Nickel wurde abgenutscht und der Alkohol wegdestilliert. Der gelbliche, ölige Rückstand wurde in 2-n. Salzsäure gelöst, mit Äther ausgeschüttelt und die wässrige Phase mit Aktivkohle entfärbt. Die Lösung wurde dann mit 30-proz. Natronlauge phenolphthalein-alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieb ein schwach gelblich gefärbter Rückstand, welcher bei 59–61°/0,02 mm siedete. Ausbeute 13,7 g (67,8%) farbloses Öl.

Die in Tab. 2 aufgeführten Amine erhielten wir nach derselben Methode.

2-[N-(β -Dimethylaminoäthyl)-N-benzyl]-aminochinolin-4-carbonsäureamid. 4,13 g (entspr. 2/100 Mol) 2-Chlorchinolin-4-carbonsäureamid, 5,35 g (3/100 Mol) frisch destilliertes N,N-Dimethyl-N'-benzyl-äthylendiamin und 1,38 g (2/100 Mol) frisch gegläute Pottasche wurden mit 80 cm³ absolutem Dioxan im Bombenrohr während 48 Std. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt in einen 300-cm³-Rundkolben gebracht und das Dioxan am Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit 2-n. Salzsäure aufgenommen. Die salzsaure Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt und dann mit 30-proz. Natronlauge phenolphthalein-alkalisch gemacht. Dabei fiel eine voluminöse Masse aus, die durch Ausschütteln mit sehr viel Äther in Lösung ging.

¹⁾ Von der Firma *J. R. Geigy*, Basel, zur Verfügung gestellt, der wir hier für ihr freundliches Entgegenkommen herzlich danken möchten.

Tabelle 2.
N,N-Dialkyl-N'-aralkyl-äthylendiamine.

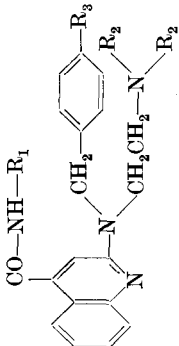
$\begin{array}{c} R_1 \quad R_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ N-CH_2CH_2-NH-R_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_1 \end{array}$						Aus- beute in %			
R ₁	R ₂	Sdp. der Basen °C/mm		Smp. der Hydrochloride		Mikroanalysen der Amine			
		gefunden	Literatur	gefunden	Literatur	% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.
—CH ₃	—CH ₂ —C ₆ H ₅	59—61 ⁰ /0,02	115—117 ⁰ /4 ¹⁾	206—207 ⁰	205—207 ⁰ ¹⁾				67,8
—C ₂ H ₅	—CH ₂ —C ₆ H ₅	146—147 ⁰ /16	124—125 ⁰ /6,5 ²⁾						76,0
—CH ₃	—CH ₂ —C ₆ H ₄ —OCH ₃ (p-)	92—93 ⁰ /0,06				69,19	69,43	9,68	9,72
—C ₂ H ₅	—CH ₂ —C ₆ H ₄ —OCH ₃ (p-)	104—106 ⁰ /0,1	160—165 ⁰ /8 ³⁾	189—190 ⁰	190 ⁰ ³⁾				49,2
									77,4

¹⁾ J. H. Gardner & J. R. Stevens, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1868 (1949).

²⁾ CIBA, DRP. 559.500, Kl. 12o.

³⁾ A. Funke & J. P. Fourneau, Bull. Soc. chim. France **9**, 806 (1942).

Tabelle 3.
N,N-disubstituierte 2-Amino-4-chinolinecarbonsäureamide.

				Mikroanalyse der Basen						Ausbeuten in %	
R ₁	R ₂	R ₃	Schmelzpunkte der		% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	% N ber.	% N gef.	
			Basen	Hydrochloride							
—H	—CH ₃	—H	191—192°	99—101°	72,38	72,33	6,94	6,84	—	—	54,7
—H	—C ₂ H ₅	—H	146—147°	170—172°	73,37	73,01	7,50	7,51	—	—	54,2
—H	—CH ₃	—OCH ₃	167—168°	154—156°	69,18	69,40	6,92	6,87	—	—	51,0
—H	—C ₂ H ₅	—OCH ₃	156—157°	148—150°	70,96	71,19	7,44	7,59	—	—	52,3
—CH ₃	—CH ₃	—H	117,5—118,5°	110—120°	72,90	72,78	7,23	7,23	—	—	38,1
—C ₂ H ₅	—CH ₃	—H	92—93°	Zers. 86° 149—151°	73,37	73,54	7,50	7,62	14,88	14,90	36,2
—C ₄ H ₉ n.	—CH ₃	—H	95—96°	Zers. 98° 209—211°					13,85	13,95	43,7
—C ₂ H ₅	—CH ₃	—OCH ₃	118—119°	187—189°	70,91	70,92	7,44	7,48	—	—	23,6

Nach Trocknen über Pottasche und Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine gelbliche Substanz zurück, die sich aus viel Lignoïn umkristallisieren liess. Für die Analyse wurde eine Probe bei 160°/0,001 mm sublimiert. Nadelchen vom Smp. 191—192°. Ausbeute 3,81 g (54,7%).

$C_{21}H_{24}ON_4$ Ber. C 72,38 H 6,94% Gef. C 72,33 H 6,84%

Dihydrochlorid: Die Substanz wurde in absolutem Äther gelöst und unter Eiskühlung ein trockener HCl-Strom auf die Lösung geleitet. Der sofort gebildete weisse, voluminöse amorphe Niederschlag wurde unter Feuchtigkeitsausschluss abfiltriert, in wenig kochendem absolutem Alkohol gelöst, die Lösung vorsichtig eingengt und daraus das Dihydrochlorid durch tropfenweises Zufügen von absolutem Äther erneut ausgefällt. Nach scharfem Trocknen schmolz das hygroskopische Produkt bei 99—101°.

Die in Tab. 3 zusammengestellten N,N-disubstituierten 2-Amino-4-chinolinecarbon-säureamide wurden analog hergestellt.

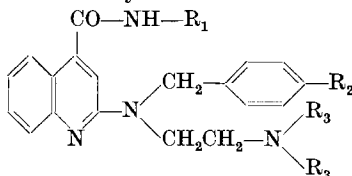
C. Pharmakologische Prüfungsergebnisse.

Für die pharmakologische Überprüfung der von uns synthetisierten Substanzen und die freundliche Freigabe der Prüfungsergebnisse bin ich Herrn Dr. E. Eichenberger, Leiter der pharmakologischen Abteilung der Dr. A. Wander AG., Bern, zu grossem Dank verpflichtet.

Als Grösse der Antihistamin-Wirkung wurde das spasmolytische Vermögen der Substanzen am isolierten Dünndarm von Meerschweinchen bestimmt. Wie früher erwähnt, sind nicht nur die krampflösenden Eigenschaften gegen histaminbedingte Spasmen, sondern auch gegen Spasmen, hervorgerufen durch Acetylcholin und Bariumchlorid, bei sehr vielen Antihistaminica am klinischen Erfolg beteiligt. Die vorliegenden Substanzen wurden daher auch in dieser Richtung getestet.

Tabelle 4.

Spasmolytische Wirksamkeit einiger chinolyl-substituierter Äthylendiamine.



Substanz			neg. log. der 100-proz. lytischen Dosis am isolierten Meerschweinchendarm bei		
R ₁	R ₂	R ₃	Histamin- spasmen	Acetylcholin- spasmen	Bariumchlorid- spasmen
—H	—H	—CH ₃	4,6 (7,6)	4,6 (7,4)	4,6 (5,0)
—H	—H	—C ₂ H ₅	6,2 (7,6)	5,4 (8,0)	5,0
—CH ₃	—H	—CH ₃	6,0 (7,6)	5,1 (8,0)	5,0
—C ₂ H ₅	—H	—CH ₃	6,0 (7,6)	5,0 (8,0)	5,0
—C ₄ H ₉	—H	—CH ₃	6,2 (7,6)	5,5 (8,0)	5,0
—H	—OCH ₃	—CH ₃	4,6 (7,6)	4,6 (7,4)	4,0
—H	—OCH ₃	—C ₂ H ₅	4,6 (7,6)	4,6 (7,4)	4,0
—C ₂ H ₅	—OCH ₃	—CH ₃	5,0 (8,0)	5,3 (7,8)	5,0 (5,0)

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten den neg. log. der 100-proz. lytischen Dosis der Testsubstanzen Benadryl für den Histaminspasmus, Atropin für den Acetylcholin-spasmus und Papaverin für den Bariumchloridspasmus.

Es wurde die Konzentration des Untersuchungsmaterials in Mol/Liter bestimmt, welche nötig war, um die spastische Wirkung gleicher Volumina der folgenden Lösungen gerade aufzuheben: $10^{-7.4}$ -m. Histamin-Lösung, $10^{-7.4}$ -m. Acetylcholin-Lösung und 10^{-4} -m. Bariumchlorid-Lösung. Sie wird hier als negativer Logarithmus ihrer Konzentration angegeben.

Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung einiger basisch substituierter 2-Amino-4-chinolincarbonsäureamide beschrieben und über die pharmakologische Überprüfung derselben auf ihre spasmolytischen Eigenschaften eine Übersicht gegeben. Die von uns hergestellten Verbindungen erreichen für Antihistaminica therapeutisch in Frage kommende Größenordnungen nicht.

Pharmazeutisches Institut der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

81. Das Lab und seine Wirkung auf das Casein der Milch¹⁾.

VIII. Die Abspaltung von Nicht-Protein-Stickstoff (NPN) aus Casein durch verschiedene proteolytische Fermente, verglichen mit der Abspaltung durch Lab

von H. Mattenheimer²⁾ und Hs. Nitschmann.

(4. III. 55.)

Einleitung.

Es war seit langem bekannt, dass bei der Einwirkung von Lab auf Milch ein kleiner Teil des Caseins leicht löslich wird, so dass er beim isoelektrischen Punkt des Caseins nicht mit diesem ausgefällt wird. Es blieb aber unklar, was für eine Beziehung bestand zwischen der Bildung dieser, Molkenalbumose genannten, Substanz und der für die Labgerinnung der Milch verantwortlichen enzymatischen Reaktion. Vor kurzem haben nun *Alais, Mocquot, Nitschmann & Zahler*³⁾ gezeigt, dass man die unter der Einwirkung von Lab erfolgende Abspaltung von Nicht-Protein-Stickstoff (NPN) aus Casein zeitlich messend verfolgen kann. Teile des Substrat-Enzym-Gemisches wurden zu verschiedenen Zeiten mit Trichloressigsäure deproteinisiert, worauf der Stickstoff in der überstehenden Lösung bestimmt wurde. Dabei wurde für Milch gefunden, dass der NPN-Wert nach Zugabe des

¹⁾ Nr. VII dieser Reihe: *Ch. Alais, G. Mocquot, Hs. Nitschmann & P. Zahler*, Helv. **36**, 1955 (1953).

²⁾ Wissenschaftlicher Assistent am Physiologisch-chemischen Institut der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem.

³⁾ *Ch. Alais, G. Mocquot, Hs. Nitschmann & P. Zahler*, Helv. **36**, 1955 (1953).