

Über neue pharmakologisch wirksame Amide und Ester der Nicotinsäure*

Von

Alfred Pongratz und Konrad L. Zirm

Aus dem Forschungslaboratorium der Lannacher Heilmittel Gesellsch. m. b. H.,
Lannach, Stmk.

(Eingegangen am 4. April 1957)

Es werden eine Reihe neuer Ester und substituierter Säureamide der Nicotinsäure hergestellt, die sich durch interessante pharmakologische Wirkungen auszeichnen, über die an anderer Stelle demnächst ausführlich berichtet wird.

Die Nicotinsäure und ihre Derivate können infolge ihrer interessanten Aufgaben im Stoffwechselgeschehen besonderes Interesse beanspruchen. Es sei nur verwiesen auf die Funktion des Nicotinsäureamides als Bestandteil wasserstoffübertragender Fermente (Codehydrase und Cocymase), wobei bekanntlich in beiden Fällen der Ort der Wasserstoffübertragung im Nicotinsäureamidteil des Systems gelegen ist¹.

Über diese besonderen Aufgaben des Nicotinsäureamides als Teil von Fermenten haben z. B. im Amidwasserstoff substituierte Nicotinsäureamide Bedeutung erlangt, so etwa das Diäthylamid der Nicotinsäure, das sich als Analepticum bewährte².

Die hyperämisierende Wirkung einer Reihe von aliphatischen und hydroaromatischen Estern der Nicotinsäure ist bekannt³⁻¹⁵; ebenso die vasodilatorische der Alkalosalze der Nicotinsäure¹⁶⁻²³.

* Herrn Prof. Dr. H. Lieb in Verehrung zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ O. Warburg, Biochem. Z. 282, 156 (1936). — H. v. Euler, ibid. 286, 140 (1936). — Vgl. H. P. Kaufmann, Arzneimittelsynthese, S. 345. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag.

² I. W. Schulte u. a., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42, 242 (1939).

³ J. Condorelli, Med. Klin. 1, 931 (1940).

⁴ J. Condorelli, Schweiz. med. Wschr. 1948, 923.

⁵ G. Casa, Atti Congr. Soc. Oft. Ital. 1939, 181.

Wir haben daher im Hinblick auf die unterschiedlichen Wirkungen der Nicotinsäure, ihrer Ester, Amide und Salze, den Versuch unternommen, durch Abwandlung der Ester- und Säureamidgruppierung neue Abkömmlinge der Nicotinsäure mit pharmakologisch wertvollen Eigenschaften zu gewinnen²⁴. Unter den vielen in Frage kommenden Strukturen haben wir uns als Komponenten für die Ester- und Säureamidbildung zunächst Systeme ausgewählt, die meist schon an sich pharmakologische Wirkungen auszuüben in der Lage sind. In der Klasse der Hydroxylgruppen tragenden Verbindungen fiel unsere Wahl auf Hydroxyäthyl-theophyllin und Morphin. Bei der Herstellung der neuen Säureamide der Nicotinsäure zogen wir vorerst p-Phenetidin, 4-Aminoantipyrin und p-Aminobenzoesäureäthylester in die nähere Wahl. Über die interessanten pharmakologischen Eigenschaften dieser neuen Abkömmlinge der Nicotinsäure wird in einer gesonderten Mitteilung berichtet werden. Die Umsetzungen selbst können in bequemer Weise durch Einwirkung funktioneller Derivate der Nicotinsäure, wie Nicotinsäure-anhydrid oder Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid, letzteres in Gegenwart tertiärer Basen, auf die Amide bzw. Hydroxyverbindungen vorgenommen werden. Die Kondensationen lassen sich auch in Gegenwart inerter Lösungsmittel, wie alkylierte Benzole, ausführen. Als neue Ester der Nicotinsäure erhielten wir Hydroxyäthyl-theophyllin-nicotinsäureester (I) und Morphin-bis-nicotinsäureester (II); in der Reihe neuer Säureamide der Nicotinsäure N-(p-Äthoxyphenyl)-nicotinsäureamid (III), N-Nicotinoyl-amino-antipyrin (IV) und 4-Nicotinoyl-amino-benzoesäureäthylester (V) (siehe Formelübersicht).

⁶ M. Kiehl, Dtsch. Ges.-Wesen 1949, 1409.

⁷ C. Marcusen-Wolff, J. Amer. Med. Assoc. 139, 198 (1949).

⁸ J. H. Neuwahl, Lancet 2, 419 (1942).

⁹ M. Brook, Lancet 2, 587 (1942).

¹⁰ S. Scaffidi-Agostino, Riv. Pat. sperim. 22, 437 (1939).

¹¹ O. Célice und Mitarb., Presse méd. 1942, 627.

¹² R. J. Jausion und Mitarb., Ann. Dermat. Syph. 1943, 98.

¹³ N. Birkhäuser, Schweiz. med. Wschr. 1942, 1280.

¹⁴ A. Kappert, Schweiz. med. Wschr. 1943, 874.

¹⁵ J. Mayr, Med. Klin. 46, 179 (1951).

¹⁶ K. Barath, Zbl. inn. Med. 47, 833 (1942).

¹⁷ B. Della Maggiore, Il Policlinico 31, 1034 (1943).

¹⁸ C. H. Brigatti, Zbl. Haut- u. Geschlechtskrankh. 13, 70, 453 (1943).

¹⁹ R. J. Courlay, Brit. Med. J. 1, 336 (1948).

²⁰ A. Thurnherr, Schweiz. med. Wschr. 29, 679 (1949).

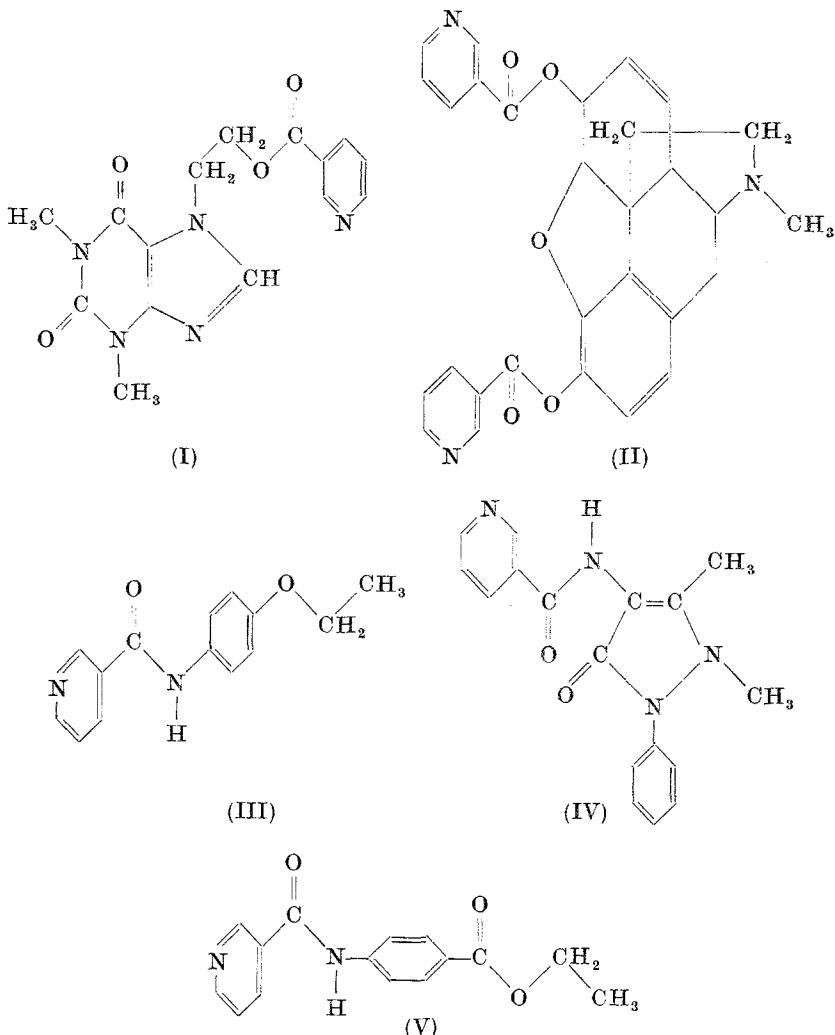
²¹ A. Zeldis, El Dia Medico 12, 1902 (1950).

²² H. Bohr, Asklepios 1, 7 (1953).

²³ G. Harrer, Symposium 2, 59 (1954).

²⁴ In Österreich und anderen Ländern zum Patent angemeldet.

Formelübersicht



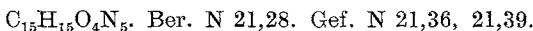
Experimenteller Teil

A. Nicotinsäureester

1. 7-Hydroxyäthyltheophyllin-nicotinsäureester

a) Aus Nicotinsäureanhydrid und Hydroxyäthyltheophyllin: 22,5 Teile 7-Hydroxyäthyltheophyllin und 30 Teile Nicotinsäureanhydrid werden gut vermengt und die Mischung etwa 1½ Stdn. im Bade auf 150 bis 160° erhitzt. Die erhaltene Schmelze ist farblos und erstarrt beim Abkühlen. Sodann wird sie in etwa 300 Vol.-Teilen Wasser durch Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten durch Zufügen von Natriumbicarbonat bis zum Aufhören

der CO_2 -Entwicklung die entstandene Nicotinsäure in Lösung gehalten, worauf der Ester auskristallisiert. Aus wasserhaltigen Lösungsmitteln kristallisiert die Verbindung mit Kristallwasser, das erst in der Nähe des Schmp. der Verbindung abgegeben wird. Aus absol. Alkohol erhält man sie in Form feiner, langer, gefiederter Nadeln, die bei 151 bis 152° (unkorr.) schmelzen. Der Hydroxyäthyltheophyllin-nicotinsäureester löst sich in der 50fachen Menge siedenden Wassers auf und kann beim Abkühlen der wäßr. Lösung kristallisiert erhalten werden.



b) Aus Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid und Hydroxyäthyltheophyllin: 67,2 Teile Hydroxyäthyltheophyllin werden mit 51 Teilen Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid und 102 Vol.-Teilen Pyridin vermengt; die Mischung wird sodann 80 bis 90 Min. auf dem Dampfbade erwärmt und hierauf mit 600 Vol.-Teilen Wasser aufgenommen. Sodann wird Natriumbicarbonat solange eingetragen, bis die CO_2 -Entwicklung aufhört und nach mehrstündigem Stehen werden die ausgeschiedenen Kristalle am Filter gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

2. Morphin-bis-nicotinsäureester

a) Aus Morphinhydrochlorid und Nicotinsäureanhydrid: 11,1 Teile Morphinum hydrochloricum + 3 H_2O werden bei 100° entwässert und das erhaltene Morphinhydrochlorid unter Röhren in 60 Teile geschmolzenes Nicotinsäureanhydrid eingetragen und die Schmelze zwischen 120 und 135° unter öfterem Umrühen zirka 80 Min. gehalten. Hierauf wird die Reaktionsmasse erkalten gelassen, mit 300 Vol.-Teilen Wasser und 55 Gewichtsteilen Natriumbicarbonat versetzt und gelinde erwärmt. Hiebei wird die überschüssige Nicotinsäure als Natriumsalz gelöst, während das Reaktionsprodukt Morphin-bis-nicotinsäureester in Form der freien Base als fein-kristallines Pulver ausfällt. Nach Hinzufügen einer geringen Menge Soda und längerem Stehen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Lösen in 125 Vol.-Teilen 2½%iger Salzsäure, allenfalls Entfärbung und Versetzen des Filtrates mit NaHCO_3 - Na_2CO_3 -Lösung wird der Morphin-bis-nicotinsäureester in Form schneeweißer Kristalle vom Schmp. 175,0 bis 175,5° (unkorr.) gewonnen. Die so erhaltene Verbindung enthält Kristallwasser, das aber schon beim Trocknen bei 100° abgegeben wird. Der Ester ist in Wasser praktisch unlöslich und bildet ein Monohydrochlorid, das sich mit neutraler Reaktion in Wasser löst. Die Reinigung der rohen Verbindung kann auch durch Umkristallisieren aus Alkohol bewerkstelligt werden. Bei der Kondensation kann auch die freie Morphinbase benutzt werden.



b) Aus Morphinhydrochlorid und Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid: 8 Teile trockenes Morphinhydrochlorid und 40 Teile Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid werden in 60 Vol.-Teilen Pyridin bei Raumtemp. so nach und nach eingebracht, daß die Temp. des Ansatzes nicht über 25 bis 30° steigt. Dann wird bei gleichbleibender Temp. 6 bis 8 Stdn. gerührt und die inzwischen breiig gewordene Reaktionsmasse mit Wasser aufgenommen. Zu der allenfalls filtrierten Lösung wird Natriumbicarbonat bis zum Aufhören der CO_2 -Entwicklung und hierauf verd. Soda-Lösung so lange zugesetzt, bis auf weiteren Zusatz keine Fällung mehr eintritt. Die Verbindung fällt zunächst in Form feinster ölicher Tröpfchen aus, die sich aber alsbald in Kristalle verwandeln

und leicht filtriert werden können. Zum Zwecke der Reinigung wird in verd. Salzsäure bei gelinder Wärme gelöst, mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und mit $\text{NaHCO}_3\text{-Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung gefällt; allenfalls kann die Reinigung auch über das Monohydrochlorid, das in kaltem Wasser nur mäßig löslich ist, vorgenommen werden.

B. Nicotinsäureamide

1. *N-(p-Äthoxyphenyl)-nicotinsäureamid*

a) Aus *p-Phenetidin* und *Nicotinsäureanhydrid*: 14 Teile *p-Phenetidin* werden mit 25 Teilen *Nicotinsäureanhydrid* vermischt, wobei unter beträchtlicher Wärmeentwicklung die Umsetzung eingeleitet wird. Man beendet durch etwa 1 Stünd. Erhitzen auf zirka 140 bis 150°. Hierauf wird das Reaktionsgemisch zweckmäßig naß vermahlen und durch Zusatz von Natriumbicarbonat von der gebildeten *Nicotinsäure* befreit. Durch Auflösen des filtrierten Rückstandes in verd. Salzsäure und Versetzen der allenfalls mit Aktivkohle filtrierten Lösung mit Natriumbicarbonat wird die Verbindung rein erhalten. Auch durch Umkristallisieren aus reinem Alkohol kann eine völlige Reinigung erzielt werden. Schmp. 172 bis 173° (unkorr.).



b) Aus *p-Phenetidin* und *Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid*: 44,1 Teile *p-Phenetidin* werden mit 48 Teilen Pyridin verdünnt und 54 Gewichtsteile *Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid* in Anteilen und entsprechender Kühlung bzw. Rührung zugefügt. Die Umsetzung erfolgt unter beträchtlicher Wärmeentwicklung; man lässt noch 1 Std. in der Wärme stehen, fügt zur noch heißen Reaktionsmasse 200 Vol.-Teile Wasser und sorgt für die homogene Verteilung der Mischung. Sodann werden weitere 200 Vol.-Teile Wasser zugesetzt, die Ausscheidung filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das erhaltene *N-(p-Äthoxyphenyl)-nicotinsäureamid* ist identisch mit dem Produkt, das nach a) erhalten wurde.

2. *N-Nicotinylaminoantipyrin*

a) Aus *4-Aminoantipyrin* und *Nicotinsäureanhydrid*: 20 Teile *4-Aminoantipyrin* und 27 Teile *Nicotinsäureanhydrid* werden vermischt, wobei starke Erwärmung eintritt. Hierauf wird 2 Stdn. zwischen 120 und 140° gehalten, das Reaktionsprodukt nach dem Erkalten pulverisiert und mit Natriumbicarbonatlösung ausgezogen. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert, wobei die neue Verbindung in schönen, farblosen Nadeln vom Schmp. 252 bis 253° erhalten wird. In Wasser ist sie kaum löslich, wohl aber in verd. Säuren.



b) Aus *4-Aminoantipyrin* und *Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid*: 38,2 Teile *4-Aminoantipyrin* werden in 38 Vol.-Teilen Pyridin suspendiert und 42 Teile *Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid* unter kräftigem Rühren eingetragen. Durch fallweise Kühlung mit Wasser wird eine zu starke Erhitzung während der Umsetzung vermieden. Nach dem Erkalten werden 150 Vol.-Teile Wasser zugesetzt und die nun zu einer feinen Suspension verteilte Reaktionsmasse abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zum Zwecke weiterer Reinigung kann man auch bei gelinder Wärme in einer Mischung von 250 Vol.-Teilen Wasser und 40 Vol.-Teilen 5 n *HCl* lösen, allenfalls mit Aktivkohle entfärbten und das Filtrat mit einer Lösung von $\text{NaHCO}_3\text{-Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung ver-

setzen, wobei die Verbindung in feinen Nadeln erhalten wird. Sie ist identisch mit der unter a) beschriebenen.

3. 4-(Nicotinoylamino)-benzoësäureäthylester

Aus 4-Aminobenzoësäureäthylester und Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid: 16,5 Teile 4-Aminobenzoësäureäthylester werden in 25 Vol.-Teilen Pyridin in der Kälte gelöst und dann 21 Teile Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid in pulvrisierter Form anteilsweise unter Röhren in die Lösung eingetragen. Die Reaktionsmischung erhitzt sich, wobei durch fallweise Kühlung die Temp. zweckmäßig unter 90° gehalten wird. Nach dem Abklingen der Reaktion wird erkalten gelassen und die zu einem Brei feiner Nadeln erstarrende Masse mit 200 Vol.-Teilen Wasser verrührt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird aus Alkohol umkristallisiert, wobei die Verbindung in Form langer, farbloser Nadeln erhalten wird, die von 127,5 bis 128,0° schmelzen.



Alle beschriebenen Prozesse liefern Ausbeuten zwischen 70 und 90% der theoretisch möglichen.