

Über neue pharmakologisch wirksame Ester und Amide der Nicotinsäure

Von

Alfred Pongratz und Konrad L. Zirm

Aus dem Forschungslaboratorium der Lannacher Heilmittel Gesellschaft m. b. H., Lannach, Steiermark. (Leiter Prof. Dr. med. et Dr. rer. nat. Konrad L. Zirm)

(Eingegangen am 29. März 1960)

Es wurden die Ester der Nicotinsäure mit N-Allylnormorphin und Codein* sowie das Säureamid p-Nicotinoylamino-(β -diäthylamino)-benzoesäureäthylester** synthetisiert. Die Darstellungswege sowie die chemischen Eigenschaften der neuen Verbindungen werden beschrieben. Die Synthesen können sowohl mit Nicotinsäureanhydrid als auch mit Nicotinsäurechloridhydrochlorid in Gegenwart von Pyridin sowie mit Nicotinsäure selbst in Anwesenheit von Pyridin und wasserabspaltenden Mitteln, wie Phosphoroxychlorid ausgeführt werden. Über die Pharmakologie des p-Nicotinoylamino-benzoesäure-(β -diäthylamino)-äthylesters ist eine Untersuchung im Erscheinen¹, bzw. wird an anderer Stelle zu einem späteren Zeitpunkt über die anderen Verbindungen berichtet werden.

Die Überlegungen, die den Anstoß zur Synthese dieser Stoffe gaben, wurden bereits in vorangegangenen Abhandlungen²⁻⁶ erörtert. Durch die chemische Verknüpfung der Nicotinsäure mit den genannten Pharmaka war eine Modifizierung der pharmakologischen Eigenschaften zu

* Österr. Patentanm. 5/A—7388/59.

** Österr. Pat. 205 500.

¹ K. L. Zirm und A. Pongratz, *Arzneim. Forsch.* **10** („Rona-Heft“), im Druck.

² A. Pongratz und K. L. Zirm, *Mh. Chem.* **88**, 330 (1957).

³ A. Pongratz, *Scientia Pharmac.* **25**, 272 (1957).

⁴ K. L. Zirm und A. Pongratz, *Arzneim.-Forsch.* **9**, 511 (1959).

⁵ A. Pongratz, *Asklepios* **6**, 210 (1959).

⁶ K. L. Zirm und A. Pongratz, *Arzneim.-Forsch.* **10**, 137 (1960).

erwarten, namentlich im Hinblick auf die Vitaminfunktion der Nicotinsäure einerseits und andererseits die damit im Zusammenhang stehende erleichterte Ausscheidung des neuen Pharmakons zufolge der in der Leber geläufigen Methylierung des Pyridinstickstoffes des Nicotinsäurerestes. Diese Erwartungen wurden, wie sich zeigen ließ, voll erfüllt. So besitzt der früher schon dargestellte Morphin-bis-nicotinsäureester⁷⁻¹² („VILAN“) beispielsweise bei sehr guter analgetischer Wirkung keine der unerwünschten Nebenwirkungen der Muttersubstanz Morphin. Gleiches gilt für die im folgenden zu beschreibenden Synthesen zur Gewinnung der in der Einleitung aufgezählten neuen Nicotinsäurederivate.

Experimenteller Teil

N-Allylnormorphin-bis-nicotinsäureester (I)

In eine Schmelze von 5 g Nicotinsäureanhydrid wird bei ca. 130° 1 g N-Allylnormorphin eingetragen; man rührt die Schmelze bei der gleichen Temperatur ca. 1 Stde. Nach dem Erkalten wird die erstarrte Schmelze zerkleinert, in 600 ml H₂O in Lösung gebracht, die Lösung mit Aktivkohle entfärbt und das Filtrat mit NaHCO₃ und Na₂CO₃ auf pH 9 eingestellt, wobei die neue Verbindung in Form glänzender Kristalle ausfällt. Man sammelt auf dem Filter, wäscht mit H₂O und trocknet im Vak. über festem NaOH; Ausb. 1,2 g. Nunmehr löst man in der Wärme in einer Mischung von 4 ml n-HCl + 26 ml H₂O und dunstet die Lösung im Vak. ein. Es hinterbleiben glänzende Kristalle, die durch nochmaliges Auflösen in 60 ml Äthanol und Einengen der Lösung auf das halbe Volumen völlig rein erhalten werden. Das so erhaltene *Monohydrochlorid* des N-Allylnormorphin-bis-nicotinsäureesters schmilzt bei 238° bis 239° unter Braunfärbung und Zersetzung.

Während die *Marquissche* Probe (*Marquissches* Reagens = 5% Formalinlösung enthaltende konz. Schwefelsäure) mit dem Bis-Nicotinsäureester (II) des N-Allylnormorphins negativ ausfällt, gibt der Ausgangsstoff N-Allylnormorphin eine tief rotviolette Färbung.

C₃₁H₂₇N₃O₅ · HCl. Ber.: N 7,54. Gef.: N 7,33, 7,43.

Darstellung von Codein-nicotinsäureester (II)

10 g Nicotinsäureanhydrid werden im Ölbad bei ca. 130° zum Schmelzen gebracht und in die Schmelze 2,4 g Codeinhydrochlorid siccum eingetragen. Schon nach 5 Min. wird die ursprünglich dünnflüssige Schmelze krümelig; man beläßt noch 25 Min. im Bade. Nach dem Erkalten wird die zerkleinerte Schmelze in etwa 70 ml H₂O eingetragen, NaHCO₃ bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung zugefügt, hierauf filtriert und das klare Filtrat mit Na₂CO₃ bis pH 9 versetzt. Das sich ausscheidende zähe Reaktionsprodukt wird, nachdem es mehrmals mit frischem Wasser durchgearbeitet wurde, nach

⁷ G. Gipperich, *Therapeut. Umschau*, **15**, 1 (1958).

⁸ J. Skursky, *Wiener Med. Wschr.* **107**, 678 (1957).

⁹ A. Briem, *Wiener Med. Wschr.* **108**, 652 (1958).

¹⁰ H. Droschl, *Asklepios* **6**, 217 (1959).

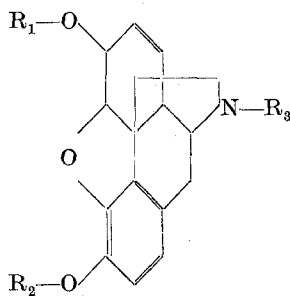
¹¹ A. Klinger, *Asklepios* **5**, 162 (1958).

¹² G. Wiedermann und F. Muhar, *Wiener Z. inn. Med.* **40**, 135 (1959).

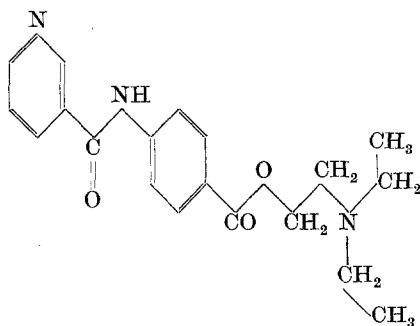
dem Abgießen des Wassers mit soviel 0,5 n-HCl versetzt, daß einerseits alles in Lösung geht, anderseits der pH-Wert aber nicht unter 4 absinkt. Die Lösung wird mit Aktivkohle entfärbt und das Filtrat zur Trockene gebracht; Ausb. 2,2 g. Beim Auflösen in der Wärme in 35 ml Äthanol und Filtrieren von geringfügigen Anteilen an NaCl scheidet sich beim Erkalten die Verbindung II kristallin aus, welche nach dem Filtrieren, Waschen mit Alkohol und Trocknen 263,0 bis 263,5° schmilzt. Sie zeigt mit dem *Marquisschen* Reagens eine rotviolette Färbung und unterscheidet sich in dieser Hinsicht kaum vom Ausgangsstoff Codein.

Das *Hydrochlorid* des Codein-nicotinsäureesters ist in Wasser gut löslich, ebenso in heißem Alkohol.

$C_{24}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$. Ber.: C 65,35, H 5,72, N 6,36, Cl 8,05.
Gef.: C 65,79, 65,91, H 5,60, 5,63, N 6,60, 6,53, Cl 8,47, 8,45.



I: $R_1 = R_2 = \beta\text{-Py-CO-}$
 $R_3 = \text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2\text{-}$
 II: $R_1 = \beta\text{-Py-CO-}$
 $R_2 = R_3 = \text{CH}_3\text{-}$



III

4-Nicotinoylaminobenzoessäure-(β -diäthylamino)-äthylester (III)

In eine Schmelze von 9,1 g Nicotinsäureanhydrid (Bad 125 bis 130°) werden 7,19 g Procain eingetragen und die Schmelze 1 Stde. unter Rühren im Bade belassen, wobei zu bemerken ist, daß die Schmelze bereits nach 10 Min. Reaktionsdauer krümelig wird. Man löst nach beendeter Reaktion das Reaktionsprodukt bei gelinder Wärme in 100 ml Wasser, setzt, sobald die Lösung kalt geworden ist, bis zum Aufhören der CO_2 -Entwicklung NaHCO_3

zu, filtriert die Lösung und fügt zum klaren Filtrat K_2CO_3 in einem solchen Tempo, daß jeweils die sich zunächst ölig ausscheidenden Anteile Zeit zur Kristallisation haben; Ausb. an Rohbase 8,2 g. Sie wird mit Hilfe von 23,5 ml n-HCl in Lösung gebracht und die Lösung eingedunstet, worauf der Ansatz kristallin erstarrt. Nach dem Trocknen im Vak. über festem NaOH resultieren 8,7 g rohes Hydrochlorid. Durch Verreiben mit absol. Alkohol werden Nebenprodukte gelöst und nach dem Absaugen und Waschen mit absol. Alkohol und anschließendem Trocknen hinterbleibt die Verbindung praktisch in reiner Form in einer Menge von 7 g; sie schmilzt bei 190,5 bis 191,5°.

Durch nochmaliges Umkristallisieren aus etwa 90proz. Alkohol erhält man ein Kristallinat vom gleichen Schmelzpunkt. In Wasser ist das *Hydrochlorid* gut löslich, auch in heißem Alkohol; in kaltem absol. Alkohol schwer.

$C_{19}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$. Ber.: C 60,53, H 6,16.
Gef.: C 60,38, 60,28, H 6,59, 6,43.

Aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorides wird mittels K_2CO_3 die *freie Base* III, welche bei 68—70° schmilzt, kristallin gefällt.

$C_{19}H_{23}N_3O_3$. Ber.: C 66,82, H 6,79, N 12,33.
Gef.: C 66,91, 67,01, H 6,72, 6,64, N 12,40, N 12,27.