

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 954–956 (1986)

o-Ethoxybenzamid-Mannichbasen als potentielle Prodrugs

o-Ethoxybenzamide Mannich Bases as Potential Prodrugs

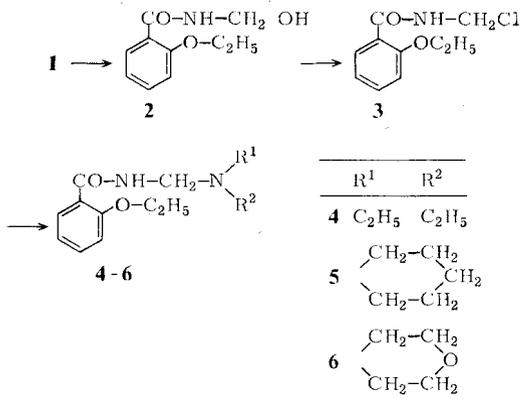
Georgeta Luputiu und Friedrich Moll*

Pharmazeutische Fakultät Cluj-Napoca/Rumänien und Fachbereich Pharmazie der Universität Mainz/Deutschland

Eingegangen 22. April 1986

o-Ethoxybenzamid (Ethenzamid, **1**), ein nichtsteroidischer entzündungshemmender Wirkstoff, ist sowohl als solcher als auch in Kombination in gebräuchlichen Arzneimitteln vertreten. Unter den Salicylsäurederivaten besitzt Ethenzamid den Vorteil einer verminderten lokalen Reizung des Gastrointestinal-Trakts, da funktionell saure Gruppen der Salicylsäure durch Amidierung und Ethoxylierung blockiert sind. Mit der Herstellung einiger N-Amino-Mannichbasen als potentiellen Prodrugs des Ethenzamids haben wir uns vor allem aus zwei Gründen befaßt: Zum einen sollten mit der Pharmakokinetik der Substanz verbundene physikalisch-chemische Eigenschaften der Substanz wie Löslichkeit und Verteilungskoeffizient verbessert, zum anderen sollte die Möglichkeit zur Verarbeitung als wäßrige Lösungen, die für die parenterale Gabe geeignet sind, geschaffen werden.

Versuche, die Mannichbasen, modifiziert nach Einhorn¹⁾ (1) direkt aus Amin, Formaldehyd und Ethenzamid zu gewinnen, ergaben überwiegend Bis-(o-ethoxybenzamido)-methan. Glatt gelang die Herstellung der Mannich-Basen **4–6** entspr. der allgemeinen Methode von Schönenberger²⁾ über N-Hydroxymethylethoxybenzamid (**2**) und N-Chlormethyl-ethoxybenzamid (**3**).



* Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Mannich-Basen **4**, **5** und **6** wurden einheitlich gewonnen. **6** ist kristallin, Schmp. 85–87°, **4** und **5** sind Öle. Elementaranalysen und UV-Spektren stehen mit den geforderten Strukturen voll im Einklang. Die drei Mannichbasen bilden mit einem Äquivalent HCl hygroskopische gut wasserlösliche Salze. Hydrolyse (pH 6,88; 37°) führt bei mittleren Halbwertszeiten zur Freisetzung der Muttersubstanz.

G. Lupatui dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für die Möglichkeit, diese Arbeit als Teil eines Humboldt-Stipendiums durchzuführen. – Für ausgezeichnete experimentelle Mitarbeit danken wir Frau Petra Geiberger.

Experimenteller Teil

Geräte, Reagenzien

DC: Kieselgel F₂₅₄ Merck; Fließm. Methanol-Chloroform-Cyclohexan-Ammoniak (25 %), 30 + 50 + 30 + 5 (v/v), Det. UV, Joddampf. – UV: Perkin-Elmer 550 S. – IR: Beckman IR 4220. – Schmp.: App. nach Dr. Tottoli (unkorr.). – Elementaranalysen: Mikroanalyt. Laboratorium Universität Mainz

N-Hydroxymethyl-o-ethoxybenzamid (2)

16,52 g (0,1 mol) o-Ethoxybenzamid und 13,24 ml Formaldehydlösung (35 %) (entspr. 0,167 mol Formaldehyd) wurden in 100 ml absol. Dioxan gelöst. Es wurde mit 20 g wasserfreiem K₂CO₃ 15 min bei 80° belassen. Nach Filtration wurde bei 60° i. Vak. abdestilliert: 19,5 g weiße Kristalle Schmp. 85–87°, die sofort weiterverarbeitet wurden.

N-Chlormethyl-o-ethoxybenzamid (3)

Zu 19,0 g (0,097 mol) **2** in 40 ml absol. Ether wurden unter Eiskühlung portionsweise insgesamt 11,46 g (0,055 mol) PCl₅ gegeben. Die resultierende weiße Suspension wurde 1 h bei Raumtemp. und 1 h im Kühlschrank stehengelassen. Die anfallenden Kristalle wurden abgesaugt und mit wenig Ether gewaschen: 10,90 g (52,4 % d. Th.) weiße Kristalle, die sofort weiterverarbeitet wurden.

N-Diethylaminomethylethoxybenzamid (4)

Zu 5,22 ml Triethylamin und 1,6 g (0,018 mol) Diethylamin in 50 ml CH₂Cl₂ wurden unter Eiskühlung 10,0 g (0,05 mol) **2** in 50 ml CH₂Cl₂ langsam zugetropft, dann wurde über Nacht stehengelassen. Die Lösung wurde 3 × mit 25 ml 12,5proz. HCl ausgeschüttelt (HCl-Phase). Die CH₂Cl₂-Phase wurde 6 × mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Jede Wasserphase wurde mit 25proz. NH₃ alkalisiert und 2 × mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Aus den gesammelten CH₂Cl₂-Phasen wurde nach Trocknen über Na₂SO₄ das Lösungsmittel abdestilliert. – Die gesammelten HCl-Phasen werden mit 25proz. NH₃ alkalisiert und 3 × mit 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die gesammelten CH₂Cl₂-Phasen wurden nach Trocknen über Natriumsulfat eingengt: 1,9 g (15,6 % d. Th.) Öl-t₅₀ % (pH 6,88; 37°) 0,5 h. – DC: Rf 0,85. – Sdp. (Kugelrohr, 2,5 mm Hg) 175°. C₁₄H₂₂N₂O₂ (250,3) Ber. C 67,17 H 8,86 N 11,19 Gef. C 67,46 H 8,22 N 11,34. – IR: 3400, 2970, 2935, 2820, 1655, 1600, 1528, 1038 cm⁻¹.

N-Piperidinomethyl-ethoxybenzamid (5)

Aus 5,4 g (0,025 mol) **3** und 1,51 g (0,018 mol) Piperidin wurden entsprechend 4 2,6 g (39,2 % d. Th.) farbloses Öl erhalten. – t₅₀ % (pH 6,88; 37°) 13 h. – DC: Rf 0,83. – Sdp. (Kugelrohr, 2 mm Hg) 164°. C₁₅H₂₂N₂O₂ (262,3) Ber. C 68,67 H 8,45 N 10,68 Gef. C 68,74 H 8,41 N 10,72. – IR: 3400, 2970, 2935, 2820, 1658, 1600, 1528, 1038 cm⁻¹.

N-Morpholinomethyl-ethoxybenzamid (**6**)

Aus 5,4 g (0,025 mol) **3** und 1,54 g (0,018 mol) Morpholin wurden 0,9 g **6** (13,5 % d. Th.) weiße Kristalle erhalten. – $t_{50\%}$ (pH 6,88; 37°) 150 h. – DC: Rf 0,80. Schmp. 86–89°. $C_{14}H_{20}N_2O_3$ (264,2) Ber. C 63,64 H 7,63 N 10,60 Gef. C 63,23 H 7,74 N 10,46. – IR (KBr): 3410, 2955, 2900, 2860, 2815, 1645, 1598, 1520, 1110, 1043 cm^{-1} .

Literatur

- 1 A. Einhorn, Liebigs Ann. Chem. **343**, 207 (1905).
- 2 H. Schönenberger, A. Petter, V. Kühling und L. Bindl, Arch. Pharm. (Weinheim) **309**, 289 (1976).

[KPh 403]

Buchbesprechungen

Progress in Clinical Biochemistry and Medicine, Vol. 2; Oncogene and Human Cancer; Blood Groups in Cancer; Copper and Inflammation; Human Insulin, herausgeg. von E. Beaulieu et al., 25 Abb., VII, 163 S., Preis DM 84,00, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo 1985.

Der Band enthält vier Übersichtsartikel aus dem Bereich der medizinischen Biochemie. *Th. L. J. Boehm* referiert über Grundlagen und mögliche klinische Relevanz der Oncogene. In komprimierter Form wird dargestellt, in welcher Weise bestimmte Gene, die primäre normale Entwicklungsgene darstellen dürften, in malignen Zellen verändert sind und daher als Oncogene bezeichnet werden. Diese charakteristischen Veränderungen wie Amplifikation, Umlagerungen oder Mutation werden unter dem Aspekt der Tumorgenese diskutiert.

Der zweite Artikel von *W. J. Kuhns* und *F. J. Primus* hat ein immunologisches Thema zum Gegenstand. Er zeigt an einer Reihe von Beispielen, daß, bedingt durch genetische Transformation, die Antigenität der Blutzellen verändert wird, z.B. im Sinne eines Verlustes der Blutgruppenidentität A oder B. Bedeutung haben diese Untersuchungen insbesondere im Hinblick auf einen möglichen diagnostischen Einsatz zur Früherkennung von Tumoren.

Im dritten Referat gehen *U. Deuschle* und *U. Weser* detailliert auf das Phänomen der Erhöhung der Kupferkonzentration bei inflammatorischen Prozessen ein. Im Vordergrund steht dabei die Desaktivierung von Superoxid durch die Cu_2Zn_2 -Superoxiddismutase und andere Kupferkomplexe. In diesem Zusammenhang wird auch die Wirkung von Kupfer auf die Prostaglandinbiosynthese diskutiert.

Der vierte Übersichtsartikel (*M. Zoltbrocki* und *R. Obermeier*) befaßt sich mit der Synthese, der biologischen Charakterisierung und der klinischen Anwendung von Humaninsulin. Interessant erscheint der Vergleich mit Schweine- und Rinderinsulin, was unerwünschte immunologische Effekte beim Patienten anbelangt.

Alle diese Artikel dieses Bandes zeichnen sich durch umfangreiche und aktuelle Literaturübersichten aus und bieten damit einen guten Einstieg in das vertiefte Studium dieser Themen.

E. von Angerer, Regensburg

[B 125]