

Der Analyse nach handelt es sich um ein Anhydrid des 2-Desoxy-*d*-gulose-3-methyläthers (XX), das wahrscheinlich erst beim Trocknen unter Verlust von 1 Mol H₂O entstanden ist. Vgl. die entsprechende Beobachtung beim 2-Desoxy-*d*-allose-3-methyläther¹).

l(-)-Methoxy-bernsteinsäure (XXI) aus (XX).

Die Hauptmenge des oben erhaltenen (XX) (ca. 380 mg) in 3 cm³ Wasser wurde unter Durchleiten von CO₂ tropfenweise innert 2 Std. mit der Lösung von 1,55 g KMnO₄ in 30 cm³ Wasser versetzt und 16 Std. im Dunkeln stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte genau nach der Vorschrift von *Shopee* und *Reichstein*^h). Die Fraktionierung des entstandenen Estergemisches bei 12 mm lieferte

44 mg vom Sdp. 30—70°
11 mg vom Sdp. 70—90°
und 10 mg Rückstand

Die beiden Destillate wurden getrennt mit je der 10-fachen Menge einer bei 0° gesättigten Lösung von trockenem NH₃ in Methanol versetzt und 48 Std. gut verschlossen stehen gelassen. Hierauf wurde eingedampft und bei 0,005 mm und 100—160° Badtemperatur im Molekularkolben sublimiert. Aus der höhersiedenden Fraktion konnte keine kryst. Substanz gewonnen werden. Die tiefersiedende Fraktion gab 14 mg Sublimat, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Äther 6 mg Diamid von (XXI) vom Smp. 183—185° lieferte. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -51,7^{\circ} \pm 6^{\circ}$ ($c = 0,483$ in Methanol).

4,858 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{19} = -0,25^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$

Shopee und *Reichstein*^h) fanden für *l*(-)-Methoxy-bernsteinsäure-diamid $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -57,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,979$ in Methanol), *Jeanloz*, *Prins* und *Reichstein*¹) $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -55,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,986$ in Methanol).

Nach erneuter Sublimation im Hochvakuum und Umkrystallisieren aus Methanol-Äther wurden feine Prismen vom Smp. 185—186° erhalten. Die Mischprobe mit aus Cymarose bereitetem Diamid vom Smp. 183—185°^h) schmolz bei 183—186°, diejenige mit *d*(+)-Methoxy-bernsteinsäure-diamid (Smp. 184—185°^h) bei 180—182°.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (E.T.H.), teils im Laboratorium von *F. Weiser*, Basel (F.W.), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

62. Zur Kenntnis lokalanästhetisch wirksamer Pyridin-4-carbonsäure-Derivate

von J. Büchi, P. Labhart und L. Ragaz.

(18. 1. 47.)

Verbindungen, welche die Erregbarkeit und Leitfähigkeit der peripheren Nerven ohne Beeinflussung der Funktion anderer Körperzellen reversibel aufzuheben vermögen, sind in sehr vielen chemischen Körperklassen gefunden worden. Wir verdanken *Miescher*²) und dann *Moore*³) systematische Übersichten der Lokalanästhetika, die erken-

¹) *R. Jeanloz*, *D. A. Prins*, *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 371 (1946).

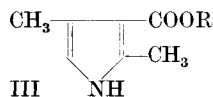
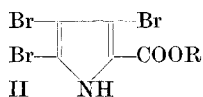
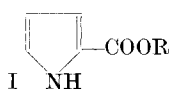
²) *Miescher*, *Helv.* **15**, 172 (1932).

³) *Moore*, *J. Am. Pharm. Ass.* **33**, 193 (1944).

nen lassen, dass Säurederivate und zwar Ester neutraler Alkohole und von Amino-alkoholen, sowie Amide, eine grosse therapeutische Bedeutung erlangt haben. Die meisten bewährten Lokalanästhetika sind Ester aromatischer Carbonsäuren mit den verschiedenartigsten aliphatischen und cyclischen Amino-alkoholen. Äusserst zahlreiche arzneimittelsynthetische Studien befassten sich in der Folge mit der Frage, ob sich die vor allem bewährte Benzoe- und p-Aminobenzoesäure durch eine andere Säurekomponente ersetzen lässt. Die wichtigsten Untersuchungen in dieser Richtung und ihre Resultate sind in der nebenstehenden Übersicht zusammengestellt

Die Übersicht lässt erkennen, dass vor allem zahlreiche Ester-Derivate von auf die mannigfaltigste Weise substituierten Benzomonocarbonsäuren, Benzoldicarbonsäuren, Arylfettsäuren und mehrkernigen Carbonsäuren (z. T. auch von Amino-, Alkylamino- und Alkoxy-substituierten) hergestellt und pharmakologisch überprüft wurden. Mit Ausnahme der Phenylessigsäure-Derivate sind in diesen Körpergruppen mehr oder weniger stark lokalanästhetisch wirksame Ester gefunden worden. Aus dieser grossen Reihe von synthetischen Verbindungen hat nur eine, das Hydrochlorid des Dimethylamino-äthylesters der p-Butylaminobenzoesäure (= Pantocain) Eingang in den Arzneischatz gefunden.

Nachdem durch *Miescher*¹⁾ im Percain (= 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-diäthyl-äthylendiamid-Hydrochlorid) ein vorzügliches Lokalanästhetikum aufgefunden wurde, wandte sich das arzneimittelsynthetische Interesse in vermehrtem Masse den Estern und Amididen heterocyclischer Carbonsäuren zu. So stellten *Blicke* und *Blake*²⁾ und *Gilman* und *Pickens*³⁾ verschiedene Ester der einfachen und substituierten Pyrrol-carbonsäuren (I—III)



her und fanden, dass sie ebenfalls schwach lokalanästhetisch wirksam sind. Die uns näher interessierende Pyridincarbonsäure-Reihe ist zuerst von *Ingersoll* und *Robbins*⁴⁾ bearbeitet worden. Die von ihnen hergestellten basischen Nicotinsäure-ester (IV) entbehren jeglicher anästhetischer Wirksamkeit; dasselbe ist auch von den von uns synthetisierten Isonicotinsäure-estern (V) und basischen Säureamiden zu sagen; auch sie sind absolut inaktiv. *Renshaw* und *Dreibach*⁵⁾ hingegen gelangten zu wirksamen Verbindungen, indem sie im

¹⁾ *Miescher*, Helv. 15, 172 (1932).

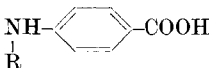
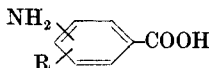
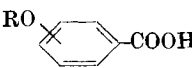
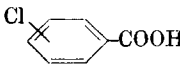
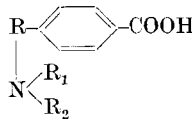
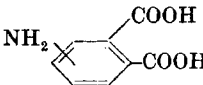
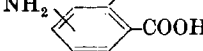
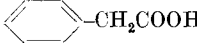
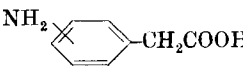
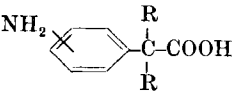
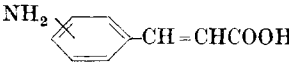
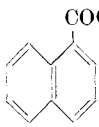
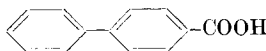
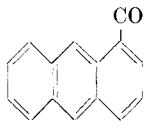
²⁾ *Blicke* und *Blake*, Am. Soc. 53, 1015 (1931).

³⁾ *Gilman* und *Pickens*, Am. Soc. 47, 245 (1925).

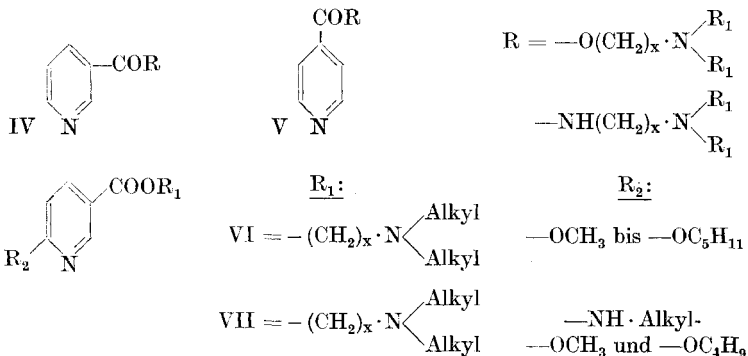
⁴⁾ *Ingersoll* und *Robbins*, Am. Soc. 48, 2499 (1926).

⁵⁾ *Renshaw* und *Dreibach*, A.P. 2194567 (1940).

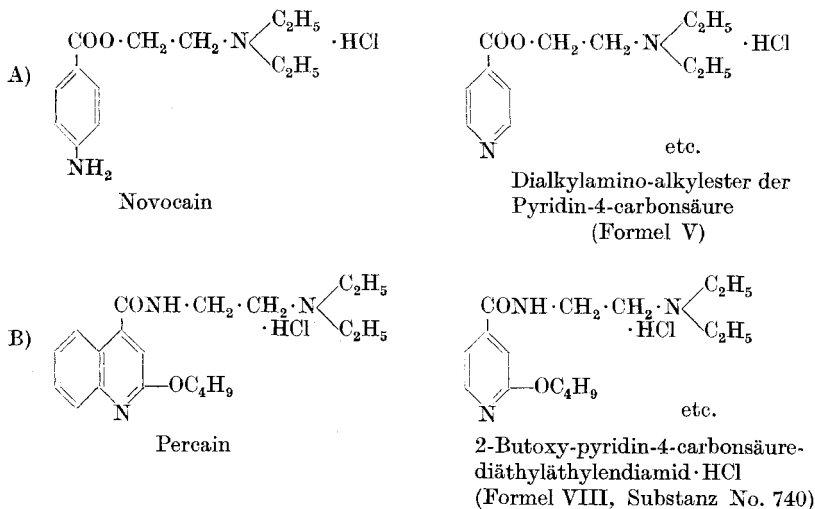
Variation der Säurekomponente bei Dialkylamino-alkylestern

| | | Lokalanästhet. Wirkung |
|---|--|---------------------------|
|  | R = Alkyl-, Arylalkyl- Alkoxy-alkyl- Oxyalkyl-oxy- Dialkylamino-acyl- | ++ |
|  | R = Hydroxyl- Alkoxy- Amino- Halogen- | + ++ + + |
|  | R = H- Alkyl- Aryl- Dialkylamino-alkyl- | (+) + (+) |
|  | o-, m-, p-Chlorbenzoesäure | + |
|  | R1 = H-, Alkyl- R2 = Alkyl-, Benzyl- | (+) |
|  | 2-Aminophtalsäure | + |
|  | 4- „ | + |
|  | Phenylelessigsäure | - |
|  | Amino-phenylelessigäuren | ± |
|  | Amino-phenylelessigsäuren, dialkylierte | - |
|  | Amino-zimtsäuren | + |
|  | Naphthalin-1-carbonsäure | + |
|  | Diphenyl-4-carbonsäure | + |
|  | Anthracen-1-carbonsäure | + |

Pyridinkern neben der veresterten Carboxylgruppe eine Äther- bzw. Alkylaminogruppe einföhrten. Die Hydrochloride der basischen Ester (VI) und (VII) sind nach Auffassung dieser Autoren als Lokalanästhetika zu verwenden.

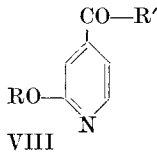


Wir untersuchten nun die Verhältnisse in der Reihe der Pyridin-4-carbonsäure (Isonicotinsäure). Dabei hatten wir es hauptsächlich darauf abgesehen, in der Pyridin-Reihe dem Formelbild des Novocains und Percains entsprechende Verbindungen herzustellen und zu überprüfen:

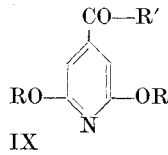


Es erschien uns interessant abzuklären, wie sich für den Fall A) das Hereinbringen des N in den Ring und für den Fall B) die Unterdrückung des Benzolringes im Chinolinrest auswirkt. Wir machten die Feststellung, dass auch hier die Wirkung sprunghaft eintritt, wenn in Stellung 2 ein, bzw. in 2 und 6 je ein Ätherrest substituiert wird. Sowohl die 2-Alkoxy- (VIII) als auch die 2,6-Dialkoxy-pyridin-4-

carbonsäure-ester und -amide (IX) zeigen je nach der Grösse des Ätherrestes teils beträchtliche lokalanästhetische Wirksamkeit.

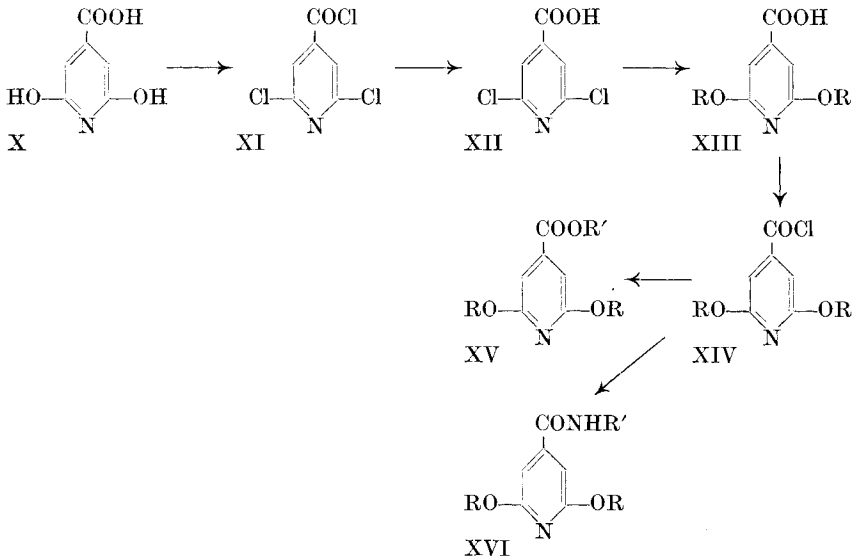


R = Alkyl: C₃, C₄
R' = Alkoxy-, bas. Alkylamin



R = Alkyl: C₂-C₅
R' = Alkoxy-, bas. Alkylamin

Die Synthese der Pyridin-4-carbonsäure (Isonicotinsäure) führten wir nach der Methode von *Wibaut* und *Arens*¹⁾ ausgehend von Pyridin über 4-Äthylpyridin und dessen Oxydation mit Kaliumpermanganat durch. Die Herstellung des Säurechlorids nach *Meyer* und *Graf*²⁾ bereitete anfangs einige Schwierigkeiten, da das Reaktionsprodukt aus Isonicotinsäure und Thionylchlorid ein äusserst feuchtigkeitsempfindliches Öl darstellt, das an der Luft sofort zu Krystallen des Isonicotinsäure-hydrochlorids erstarrt, das aber bei entsprechend sorgfältiger Behandlung die Ester und Säure-amide in guter Ausbeute liefert.



Das Ausgangsmaterial für die Herstellung der 2,6-Dialkoxy-pyridin-4-carbonsäure-Derivate bildete die von *Behrmann* und *Hoffmann*³⁾ sowie von *Pfiffner*⁴⁾ beschriebene 2,6-Dioxy-pyridin-4-

¹⁾ *Wibaut* und *Arens*, R. **60**, 119 (1941).

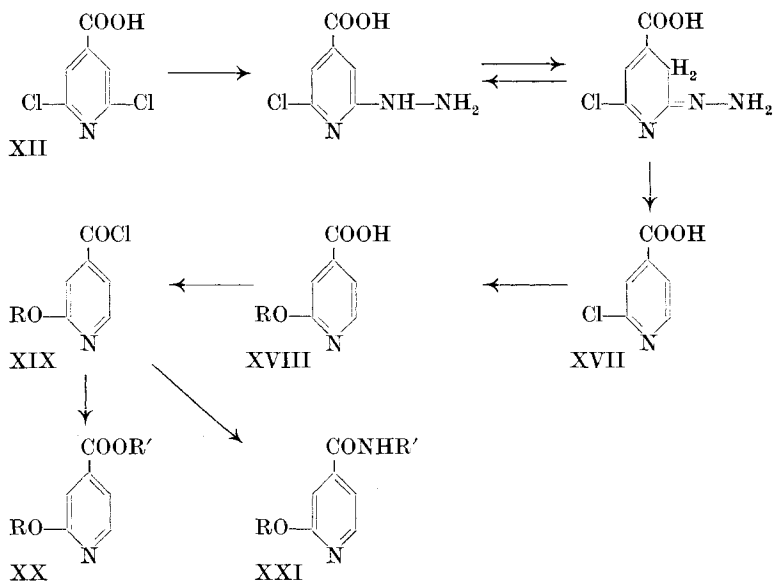
²⁾ *Meyer* und *Graf*, B. **61**, 2206 (1928).

³⁾ *Behrmann* und *Hoffmann*, B. **17**, 2687 (1884).

⁴⁾ *Pfiffner*, Diss. Genf (1921).

carbonsäure (Citrazinsäure X), die aus Citronensäure leicht zugänglich ist. Durch Erhitzen der Citrazinsäure mit Phosphoroxychlorid unter Druck entsteht mit 75 % Ausbeute das 2,6-Dichlorpyridin-4-carbonsäurechlorid (XI)¹⁾, das über die freie Säure (XII) mit Natriumalkoholaten unter Druck die entsprechenden 2,6-Dialkoxypyridin-4-carbonsäuren (XIII) liefert, aus denen sich über die Säurechloride (XIV) leicht die basischen Ester (XV) und Säureamide (XVI) gewinnen lassen.

Die 2-Alkoxypyridin-4-carbonsäure-Derivate wurden aus der oben beschriebenen 2,6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure (XII) wie folgt bereitet. Nach Art der *Wolff-Kishner*'schen Ketonreduktion lässt sich mittels Hydrazinhydrat ein Chloratom abspalten, wodurch man zur 2-Chlorpyridin-4-carbonsäure (XVII) gelangt.²⁾ Diese Säure führt man wiederum mittels Natriumalkoholat in die 2-Alkoxysäure (XVIII) über, die sich wie oben beschrieben verestern lässt.



Experimenteller Teil³⁾.

(Die Schmelzpunkte wurden im Block bestimmt und sind korrigiert.)

1. Herstellung der Säuren.

2,6-Diäthoxypyridin-4-carbonsäure (Formel XIII).

In eine abgekühlte Lösung von 12 g Natrium in 100 g abs. Alkohol gab man 30 g reine 2,6-Dichlor-isonicotinsäure und erwärmte während 10 Minuten am Rückfluss. Der

¹⁾ *Bittner*, B. **35**, 2933 (1902).

²⁾ *Thielepape und Spreckelsen*, B. **55**, 2929 (1922).

³⁾ Ausführliche Beschreibung siehe *P. Labhart*. Synthese einiger lokalanästhetisch wirksamer Pyridin-4-carbonsäure-Derivate. Diss. E.T.H. Zürich 1946.

Kolbeninhalt wurde dann in ein Bombenrohr übergeführt und 2 Stunden auf 130—140° erhitzt. Nach dem Erkalten spülte man den Rohrinhalt mit wenig Wasser in einen Kolben, saugte am Vakuum auf dem Wasserbad trocken und löste in 400 cm³ Wasser. Beim Ansäuern mit konz. HCl fiel die freie 2,6-Diäthoxy-isonicotinsäure als grauweisser Niederschlag aus. Waschen mit Wasser und Trocknen über P₂O₅ im Vakuum. Ausbeute: 23 g = 70% der Theorie. Reinigung: 2 g rohe Säure wurden aus wässrigem Methanol umkrystallisiert, wobei das zuerst ölig anfallende Produkt durch Reiben krystallinisch erstarrte. Nach dem Trocknen wurde noch zweimal aus Petroläther umkrystallisiert. Grosse, farblose Prismen. Smp. 100—101°.

20,30 mg Subst. gaben 42,24 mg CO₂ und 11,08 mg H₂O

C₁₀H₁₃O₄N Ber. C 56,86 H 6,20%
Gef. ,, 56,78 ,, 6,11%

2,6-Dipropoxyppyridin-4-carbonsäure (Formel XIII).

Diese wurde analog der obigen Vorschrift hergestellt, aber der Ansatz 2 Stunden im Rohr auf 150—160° erhitzt. Aus Petroläther feine, farblose Nadeln vom Smp. 91°. Ausbeute: 81% der Theorie.

20,54 mg Subst. gaben 45,32 mg CO₂ und 13,05 mg H₂O

C₁₂H₁₇O₄N Ber. C 60,23 H 7,16%
Gef. ,, 60,21 ,, 7,11%

2,6-Dibutoxyppyridin-4-carbonsäure (Formel XIII).

Analog der ersten Vorschrift, aber durch zweistündiges Erhitzen auf 150—160°, erhielten wir die gewünschte Säure mit 88% Ausbeute. Reinigung durch Umkrystallisieren aus Petroläther. Feine, farblose Nadeln, Smp. 74°.

19,75 mg Subst. gaben 45,53 mg CO₂ und 14,15 mg H₂O

C₁₄H₂₁O₄N Ber. C 62,90 H 7,92%
Gef. ,, 62,91 ,, 8,02%

2,6-Di-isoamyloxyppyridin-4-carbonsäure (Formel XIII).

Herstellung nach der ersten Vorschrift, aber Erhitzen auf 170—190°. Ausbeute: 83% der Theorie. Aus wässrigem Methanol, dann aus Petroläther farblose Nadeln vom Smp. 72—73°.

20,16 mg Subst. gaben 48,05 mg CO₂ und 15,58 mg H₂O

C₁₆H₂₅O₄N Ber. C 65,06 H 8,53%
Gef. ,, 65,04 ,, 8,65%

2-Chlorpyridin-4-carbonsäure (Formel XVII).

15 g reine 2,6-Dichlor-isonicotinsäure wurden mit 75 g Hydrazinhydrat 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, dann das Hydrazinhydrat im Vakuum abdestilliert und der krystallisierende, gelbe Rückstand in wenig Wasser gelöst und in der Siedehitze allmählich mit 250 cm³ 10-proz. Kupfersulfatlösung versetzt. Nach einstündigem Kochen machte man stark alkalisch und siedete eine halbe Stunde weiter. Dann wurde filtriert und das Filtrat nach dem Erkalten angesäuert. Die ausfallende bräunliche 2-Chlor-isonicotinsäure saugte man ab und trocknete bei 120°. Ausbeute: 8,8 g Säure, entsprechend 73% der Theorie.

Durch Kochen mit der berechneten Menge Phosphorpentachlorid in Benzol entstand das 2-Chlor-isonicotinsäure-chlorid vom Sdp._{10 mm} 101° mit 70% Ausbeute. Durch Zersetzen mit verdünnter NaOH, Filtrieren und Ansäuern fiel die 2-Chlor-isonicotinsäure rein aus. Smp. 234—235°.

2-Propoxy-pyridin-4-carbonsäure (Formel XVIII).

Hier wurde genau wie bei 2,6-Dipropoxy-isonicotinsäure verfahren und dabei die 2-Propoxysäure mit 77% Ausbeute erhalten. Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol. Nadeln vom Smp. 126—127°.

21,79 mg Subst. gaben 47,49 mg CO₂ und 11,79 mg H₂O

C₉H₁₁O₃N Ber. C 59,66 H 6,12%

Gef. „ 59,60 „ 6,05%

2-Butoxy-pyridin-4-carbonsäure (Formel XVIII).

Man erhielt diese Säure durch zweistündiges Erhitzen von 2-Chlor-isonicotinsäure mit Natriumbutylat auf 160° im Rohr und durch bekannte Aufarbeitung. Ausbeute: 78%. Blättchen aus verdünntem Methanol, Smp. 124°.

20,36 mg Subst. gaben 45,86 mg CO₂ und 12,22 mg H₂O

C₁₀H₁₃O₃N Ber. C 61,52 H 6,71%

Gef. „ 61,47 „ 6,72%

Säurechloride (Formeln XIV und XIX).

Durch Erhitzen der Säuren mit der berechneten Menge PCl₅ in Benzol bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung wurden die Säurechloride in guter Ausbeute erhalten:

Tabelle I.

| Säure | Säurechlorid | | Bemerkung |
|------------------|-----------------|----------|-----------------------------------|
| | Sdp. | Ausbeute | |
| Diäthoxy- . . . | 118—120°/1 mm | 78% | Erstarrt. Smp. 35° |
| Dipropoxy- . . . | 122—124°/1,4 mm | 92% | |
| Dibutoxy- . . . | 154—155°/1,6 mm | 95% | Unbeständig. Zers. an der Luft |
| Di-isoamyloxy- . | 158—160°/1 mm | 97% | Zersetzlich |
| Propoxy- . . . | 117—118°/13 mm | 50% | Zers. bei der Dest. |
| Butoxy- . . . | 127°/10 mm | 65% | |

2. Herstellung der Ester und Säureamide (Formeln XV, XVI, XX und XXI).

Man löste das Säurechlorid in der 10fachen Menge absolutem Benzol und gab dazu 150% der theoretischen Menge an Amino-alkohol bzw. Dialkylamino-alkylamin usw. Unter erheblicher Erwärmung schied sich im allgemeinen das Hydrochlorid der gebildeten Base ab. Es wurde anschliessend noch 1—2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, nach dem Erkalten mit überschüssiger Pottaschelösung durchgeschüttelt, das Benzol abgetrennt und die wässrige Lösung ausgeäthert. Die benzolisch-ätherische Lösung wurde über Pottasche getrocknet, die Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die Ausbeuten betragen 75—95%.

Herstellung der Ester- bzw. Säureamid-Hydrochloride.

Man löste ca. 0,1 g Ester in 10 cm³ abs. Äther und leitete vorsichtig einen trockenen HCl-Gasstrom über die auf -20° abgekühlte Lösung. Die amorphe Ausfällung wurde dann durch Erwärmen und Zugabe von wenig abs. Alkohol umkrystallisiert.

Tabelle II.

Ester und Säureamide der einfachen und substituierten Pyridin-4-carbonsäuren.

Verzeichnis der verwendeten Amino-alkohole und Amine:

- | | |
|---------------------------|---|
| (1) Diäthylamino-äthanol | (7) 1-Diäthylamino-2,2-dimethyl |
| (2) Diäthylamino-propanol | propanol-(3) |
| (3) Piperidino-äthanol | (8) Dimethylamino-dimethyläthylcarbinol |
| (4) Piperidino-propanol | (9) Diäthylamin |
| (5) Morpholino-äthanol | (10) Diäthyläthylendiamin |
| (6) Morpholino-propanol | (11) Piperidin |

Bl. = Blättchen Nad. = Nadeln

| Alkohol Amin | freier Ester (Amid) | | Hydrochlorid | | Analyse % ¹⁾ | | | |
|---|---------------------|-------------|---|------|-------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | Smp. | Sdp. | Smp. | Form | C Ber. Gef. | H Ber. Gef. | N Ber. Gef. | Cl Ber. Gef. |
| Pyridin-4-carbonsäure-Derivate | | | | | | | | |
| (1) | — | — | 151—152° (2 HCl, 1½ H ₂ O) | | | | 8,94 9,00 | 23,30 23,32 |
| (3) | gelbes Öl | | 79—80° (2 HCl, 1½ H ₂ O) | | 46,70 46,72 | 6,94 6,94 | 8,38 8,36 | |
| (7) | — | — | 180—181° (½ H ₂ O) | | | | 9,04 9,07 | |
| (8) | — | — | 160° (½ H ₂ O) 216° w. frei | | | | 9,94 10,03 | |
| (11) | — | 135°/0,3 mm | — | | | | 14,73 14,95 | |
| (10) | — | 175°/1 mm | 245—247° | | | | 19,01 19,08 | |
| 2-Propoxy-pyridin-4-carbonsäure-Derivate | | | | | | | | |
| (1) | — | 152°/0,2 mm | 154° | Nad. | 56,86 56,92 | 7,95 8,01 | | |
| (10) | — | 189°/0,2 mm | | | | | 15,05 15,05 | |
| 2-Butoxy-pyridin-4-carbonsäure-Derivate | | | | | | | | |
| (1) | — | 166°/0,8 mm | 142° | Nad. | 58,08 57,97 | 8,23 8,18 | | |
| (10) | — | 196°/0,1 mm | — | — | | | 14,32 14,25 | |
| 2,6-Diäthoxy-pyridin-4-carbonsäure-Derivate | | | | | | | | |
| (1) | — | 166°/0,7 mm | 121° | Bl. | 55,40 55,48 | 7,85 7,87 | | |
| (10) | 30—32° | 203°/2 mm | 134° | Nad. | | | 13,56 13,85 | |

¹⁾ Die Mikroanalysen wurden im chem.-technischen Laboratorium der E.T.H. von Fräulein Dr. E. Pfanner ausgeführt.

Tabelle II (Fortsetzung).

| Alkohol Amin | freier Ester (Amid) | | Hydrochlorid | | Analyse % | | | |
|--|---------------------|--------------|--------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | Smp. | Sdp. | Smp. | Form | C Ber. Gef. | H Ber. Gef. | N Ber. Gef. | Cl Ber. Gef. |
| 2, 6-Dipropoxy pyridin-4-carbonsäure-Derivate | | | | | | | | |
| (1) | — | 180°/0,8 mm | 106° | Nad. | 57,66 | 8,33 | | |
| (2) | — | 191°/1,8 mm | 118° | Nad. | 57,60 | 8,39 | | |
| (10) | 28—29° | 211°/1 mm | — | — | 58,67 | 8,54 | | |
| | | | | | 58,61 | 8,51 | | 12,44 |
| | | | | | | | | 12,53 |
| 2, 6-Dibutoxy pyridin-4-carbonsäure-Derivate | | | | | | | | |
| (1) | — | 188°/0,6 mm | 114° | Nad. | | | | 6,95 |
| (2) | — | 203°/0,7 mm | 87° | hygr. | 66,25 | 9,54 | | 7,02 |
| (3) | — | 221°/2 mm | 166° | — | 66,06 | 9,49 | | |
| (4) | — | 217°/0,07 mm | 135° | Bl. | 60,12 | 9,54 | | |
| (5) | — | 215-20°/0,1 | 137° | Bl. | 59,86 | 9,49 | | |
| (6) | — | 220°/0,6 mm | 166° | Bl. | 61,55 | 8,69 | | 8,26 |
| (7) | — | 202°/0,3 mm | 130° | Nad. | 61,60 | 8,56 | | 8,03 |
| (8) | — | 184°/0,8 mm | — | — | 57,61 | 7,97 | | 8,50 |
| (10) | — | 219°/0,6 mm | — | — | 57,67 | 7,79 | | 8,35 |
| | | | | | 58,53 | 8,19 | | |
| | | | | | 58,64 | 8,25 | | |
| | | | | | 61,45 | 9,27 | | |
| | | | | | 61,41 | 9,13 | | |
| | | | | | | | | 7,36 |
| | | | | | | | | 7,21 |
| | | | | | | | | 11,48 |
| | | | | | | | | 11,54 |
| 2, 6-Di-isoamyloxy pyridin-4-carbonsäure-Derivate | | | | | | | | |
| (1) | — | 188°/0,2 mm | 135° | Nad. | 61,38 | 9,10 | | |
| (2) | — | 196°/0,3 mm | 109° | Bl. | 61,30 | 9,11 | | |
| (3) | — | 206°/0,15 mm | 165° | Nad. | 62,02 | 9,28 | | |
| (4) | — | 217°/0,15 mm | 158° | Nad. | 61,96 | 9,25 | | |
| (7) | — | 218°/0,4 mm | 127° | — | 62,35 | 8,86 | | |
| (8) | — | 206°/0,5 mm | — | — | 62,21 | 8,70 | | |
| (10) | — | 226°/2 mm | — | — | 63,07 | 8,93 | | |
| | | | | | 62,66 | 9,04 | | |
| | | | | | 63,47 | 9,58 | | |
| | | | | | 63,44 | 9,58 | | |
| | | | | | | | | 6,85 |
| | | | | | | | | 6,93 |
| | | | | | | | | 10,68 |
| | | | | | | | | 10,72 |

Die pharmakologische Voruntersuchung der von *P. Labhart* hergestellten neuen Derivate wurde von *L. Ragaz* durchgeführt. Er überprüfte ihre oberflächenanästhetischen Eigenschaften an der Kaninchenhornhaut nach *Régnier*¹⁾ und die Spinalanästhesie am Frosch nach *Bieter* und *Barges*²⁾. Gleichzeitig wurden einige Vorversuche über den Grad der Reizbarkeit miteinbezogen. Die so gewonnenen Resultate finden sich zusammengestellt in Tabelle III:

¹⁾ *Régnier*, C. r. 177, 558 (1923).

²⁾ *Bieter* und *Barges*, J. Pharmacol. 45, 291 (1932).

Tabelle III.

Pharmakologische Wirkung der Pyridin-4-carbonsäure-Derivate.

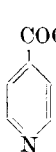


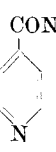

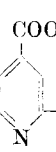
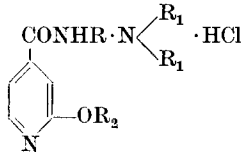
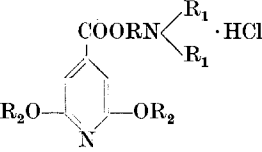
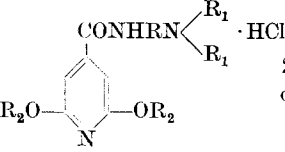
|  $\text{COORN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_1 \end{matrix} \cdot \text{HCl}$ Pyridin-4-carbonsäure-dialkylamino-alkylester-Hydrochloride | | | | | |
|--|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| No. | Substanz: $\text{---RN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_1 \end{matrix} \text{---}$ | Anästhetischer Index | | Grad der Gewebsreizung | |
| | | Schleimhaut Cocain = 1,0 | Nervenstamm Novocain = 1,0 | | |
| 703 | $\text{---CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | 0 | 0 | 0 | |
| 704 | $\text{---C} \cdot (\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ | 0 | 0 | I | |
| 705 | $\text{---CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ | 0 | 0 | I | |
| 702 | $\text{---CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | 0 | 0 | 0 | |
| 701 | $\text{---CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{---}$  | 0 | 0 | 0 | |
| 706 | $\text{---CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{---}$  | 0 | 0 | I | |
|  $\text{CONHR} \cdot \text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_1 \end{matrix} \cdot \text{HCl}$ Pyridin-4-carbonsäure-dialkylalkylen-diamid-hydrochloride | | | | | |
| No. | Substanz: $\text{---NHR} \cdot \text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_1 \end{matrix} \text{---}$ | Anästhetischer Index | | Grad der Gewebsreizung | |
| | | Schleimhaut Cocain = 1,0 | Nervenstamm Novocain = 1,0 | | |
| 707 | $\text{---NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | 0,27 | 0 | I | |
| 708 | $\text{---N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | 0,17 | 0 | I | |
| 709 | $\text{---N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{---}$  | 0,10 | 0 | I | |
|  $\text{COORN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_1 \end{matrix} \cdot \text{HCl}$ 2-Monoalkoxy-pyridin-4-carbonsäure-dialkylamino-alkyl-ester-hydrochloride | | | | | |
| No. | Substanz: $\text{---RN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_1 \end{matrix} \text{---}$ | $\text{---R}_2 \text{---}$ | Anästhetischer Index | | Grad der Gewebsreizung |
| | | | Schleimhaut Cocain = 1,0 | Nervenstamm Novocain = 1,0 | |
| 741 | $\text{---CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | $\text{---C}_3\text{H}_7$ | 0 | 1,2 | 0 |
| 739 | „ | $\text{---C}_4\text{H}_9$ | 0,15 | 0,9 | III |

Tabelle III (Fortsetzung).

| | | | | | |
|--|------------------------------|---------|--|------|-------------------------|
|  <p>2-Monoalkoxy-pyridin-4-carbonsäure-dialkylalkylendiamid-hydrochloride</p> | | | | | |
| No. | Substanz: —NHR·N(R1)2 = | —R2 = | Anästhetischer Index Schleimhaut Cocain = 1,0 Nervenstamm Novocain = 1,0 | | Grad der Gewebs-reizung |
| 742 | —NH·CH2·CH2·N(C2H5)2 | —C3H7 | 0,26 | 2,5 | I |
| 740 | „ | —C4H9 | 0,80 | 3,6 | I |
|  <p>2,6-Dialkoxy-pyridin-4-carbonsäure-dialkylamino-alkyl-ester-hydrochloride</p> | | | | | |
| No. | Substanz: —RN(R1)2 = | —R2 = | Anästhetischer Index Schleimhaut Cocain = 1,0 Nervenstamm Novocain = 1,0 | | Grad der Gewebs-reizung |
| 737 | —CH2·CH2·N(C2H5)2 | —C2H5 | 0 | 1,5 | III |
| 734 | „ | —C3H7 | 0,15 | 4,2 | III |
| 712 | „ | —C4H9 | 0,25 | 2,9 | III |
| 724 | „ | —C5H11i | 0 | 0,8 | III |
| 735 | —CH2·CH2·CH2·N(C2H5)2 | —C3H7 | 0,15 | 5,5 | III |
| 714 | „ | —C4H9 | 0,3 | 4,2 | III |
| 725 | „ | —C5H11i | 0,15 | 2,0 | III |
| 720 | —CH(CH3)·CH(CH3)·CH2·N(CH3)2 | —C4H9 | 0 | 2,17 | III |
| 729 | „ | —C5H11i | 0 | 0 | III |
| 719 | —CH2·C(CH3)2·CH2·N(C2H5)2 | —C4H9 | 0 | 1,2 | III |
| 728 | „ | —C5H11i | 0 | 0 | III |
|  <p>2,6-Dialkoxy-pyridin-4-carbonsäure-dialkylalkylendiamid-hydrochloride</p> | | | | | |
| No. | Substanz: —NHR·N(R1)2 = | —R2 = | Anästhetischer Index Schleimhaut Cocain = 1,0 Nervenstamm Novocain = 1,0 | | Grad der Gewebs-reizung |
| 738 | —NH·CH2·CH2·N(C2H5)2 | —C2H5 | 0,5 | 0,8 | I |
| 736 | „ | —C3H7 | 4,5 | 4,6 | III |
| 721 | „ | —C4H9 | 6,0 | 6,0 | III |
| 730 | „ | —C5H11i | 0,25 | 2,3 | III |

Die am Kern nicht weiter substituierten Pyridin-4-carbonsäure-Ester haben sich als völlig unwirksam erwiesen. Sie zeigen in dieser Hinsicht ein gleiches Verhalten wie die Pyridin-3-carbonsäure- und Chinolin-4-carbonsäure-Ester. Bei den entsprechenden Pyridin-4-carbonsäure-Amiden dagegen beginnt sich eine — wenn auch sehr schwache — Oberflächenwirkung abzuzeichnen. Sie erreicht aber diejenige des Cocains bei weitem noch nicht.

Dagegen führt die Einführung einer Alkoxy-Gruppe an den Pyridinring, sowohl bei den Estern als auch den Amiden der 2-Monoalkoxy-pyridin-4-carbonsäure, zu einer beträchtlichen Wirkungssteigerung. Die Amide erwiesen sich auch in dieser Reihe deutlich wirksamer als die entsprechenden Ester.

Die 2, 6-Dialkoxy-Derivate sind allgemein nochmals wirksamer als die Monoalkoxy-Verbindungen. Erneut wirken die Amide erheblich stärker lokalanästhetisch als die entsprechenden Ester. In den Substanzen Nr. 736 und Nr. 721 fanden wir lokalanästhesierende Stoffe, welche $4\frac{1}{2}$ bzw. 6mal stärker wirken als Cocain bzw. Novocain. Interessant ist, darauf hinzuweisen, dass die Verlängerung des Alkoxy-Restes in 2- und 2,6-Stellung zu einer wesentlichen Wirkungssteigerung bis zum Butoxy-Rest führt, worauf die Amyloxy-Derivate wieder durchwegs weniger wirksam sind. Diese Beziehungen sind auch von *Miescher*¹⁾ bei den 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-Derivaten angetroffen worden. Beim 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-diäthyläthylendiamid (Percain) ist ebenfalls das Wirkungsoptimum erreicht.

Da die als gut lokalanästhetisch wirksam erkannten Verbindungen durchwegs Gewebsreizungen verursachen, musste auf ihre klinische Auswertung verzichtet werden.

Pharmazeutisches Institut der
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der *Dr. A. Wander AG.*, Bern.

63. Der neuro-regenerative Wuchsstoff „NR“.

3. Mitteilung^{2) 3)}

von **B. Koechlin** und **A. von Muralt**.

(22. I. 47.)

Wird ein Nerv durchtrennt, so verfallen die von ihren Zellen abgeschnittenen peripheren Stücke der Degeneration unter Verlust ihrer normalen Funktionen und unter charakteristischen Veränderungen des histologischen und chemischen Aufbaues, vgl.⁴⁾ Vom zentralen Stück aus setzt nach einiger Zeit die langsame Regeneration ein, durch Aussprossen neuer Fasern, die in die alten Nervenbahnen einwachsen und diesen folgend bis zur Peripherie vordringen.

Wie wir schon in unseren früheren Arbeiten²⁾³⁾ mitgeteilt haben, gelang, es aus nervösem Material Extrakte herzustellen, die bei intra-

¹⁾ *Miescher*, Helv. 15, 172 (1932).

²⁾ 1. Mitt. *M. Jent*, *B. Koechlin*, *A. v. Muralt* und *Th. Wagner-Jauregg*, Schweiz. med. Wschr. 75, 317 (1945).

³⁾ 2. Mitt. *B. Koechlin* und *A. v. Muralt*, Helv. physiol. acta 3, C. 38 (1945).

⁴⁾ *A. v. Muralt*, Die Signalübermittlung im Nerven, Verlag *Birkhäuser*, Basel, 1946.