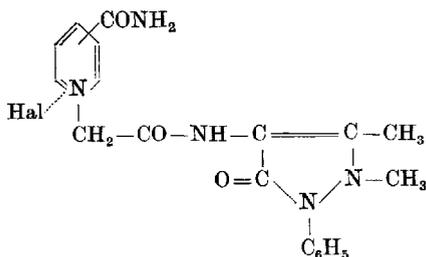


Durch Kochen von Nikotinsäureamid, Isonikotinsäureamid oder Pyridin mit I oder Ia in einem Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, wie Alkoholen, werden Pyridiniumsalze der nachstehenden Konstitution erhalten (VII—X):



Diese Pyridiniumsalze sind sehr leicht löslich in Wasser.

Lösungen lassen sich ohne Zersetzung kochen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß dem im Handel befindlichen Nicopyron ad injectionem nicht die deklarierte Formel II zukommt, sondern die Formel eines Pyridiniumsalzes der Konstitution VII.

Beschreibung der Versuche

4-(α -Chloracetamido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (I)

102 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) wurden in 200 ml Aceton gelöst. In diese Lösung wurden 80 g Soda (mit $10 \cdot \text{H}_2\text{O}$) fein gepulvert eingetragen. Unter Rühren wurden in dieses Gemisch innerhalb 30 Minuten 40 ml Chloracetylchlorid eintropfen gelassen. Durch Kühlung mit kaltem Wasser wurde die Temperatur so gehalten, daß sie nicht über 40°C stieg. Nachdem die Hälfte des Chloracetylchlorids eingetragen war, bildete sich ein dicker farbloser Kristallbrei. Nach Beendigung der Chloracetylchloridzuführung wurde noch 30 Minuten auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, erkalten gelassen und das Reaktionsgut in 2 Liter Wasser gegossen. Es fielen farblose Nadeln aus, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. Schmp.: $182\text{--}184^\circ\text{C}$. Ausbeute: 110 g.

Durch Einengen der Mutterlauge lassen sich noch 10 g gewinnen. Für die Weiterverarbeitung ist eine Umkristallisation nicht notwendig. Umkristallisiert werden kann durch Lösen in Methanol und Fällen mit Wasser.

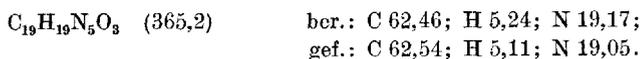
4-(α -Aminoacetamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (III)

Wurde aus I und 25proz. wäßrigen Ammoniak nach DRP 357 752 in 60proz. Ausbeute erhalten.

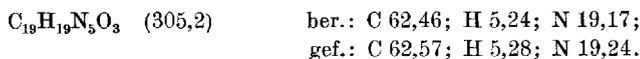
4-(Nicotinoyl-aminoacetyl-amino)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (II)

a) 12,2 g Nicotinsäureamid wurden in 100 ml Toluol 30 Minuten auf $30\text{--}50^\circ\text{C}$ erhitzt. Nun wurden portionsweise 4 g gepulvertes Natriumamid eingetragen. Es wurde bei 30 bis 50°C noch eine Stunde gerührt, sodann wurden unter Rühren 14 g I fein gepulvert und gut getrocknet portionsweise eingetragen. Das Reaktionsgut färbte sich rotbraun. Nach Beendigung der Zugabe von I wurde noch eine Stunde unter Rühren auf $80\text{--}90^\circ\text{C}$ erhitzt. Toluol

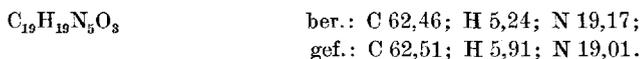
wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde vorsichtig mit 200 ml Wasser versetzt. Es schied sich ein rotkristalliner Körper aus, der aus viel Methanol umkristallisiert wurde. Ausbeute: 15 g. Schmp.: 252—253 °C.



b) 26 g II wurden in 150 ml absolutem Benzol gelöst bzw. suspendiert. Nun wurden bei Zimmertemperatur 8 g Nikotinsäurechlorid, gelöst in 30 ml absolutem Benzol, unter Rühren innerhalb 30 Minuten zugetropft. Es trat eine lebhafte Reaktion unter Erwärmung ein. Durch Kühlen mit Wasser wurde die Temperatur zwischen 40—50 °C gehalten. Nach Beendigung der Umsetzung wurde der Kristallbrei noch eine Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht, überschüssiges Benzol wurde durch Destillation im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, auf 60—80 °C kurz erhitzt und abkühlen gelassen. Es fielen schwach braun gefärbte, derbe Kristalle aus, die durch Umkristallisation aus viel Methanol oder Äthanol gereinigt wurden. Schmp.: 252—254 °C. Ausbeute: 14 g.



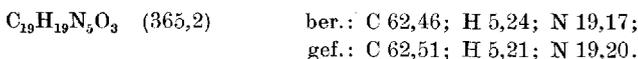
c) 26 g III wurden in 150 ml Toluol gelöst. 13 g Nikotinsäure wurden zugegeben. Sodann wurden unter Rühren 10 ml Phosphoroxychlorid zugetropft. Es trat keine Veränderung des Reaktionsgutes ein. Sodann wurde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmasse wurde zuerst tiefgelb, nach 5—10 Minuten Kochen setzte eine starke Salzsäureentwicklung ein, wobei sich das Reaktionsgut rötlich färbte und eine körnige Beschaffenheit annahm. Nachdem das Ganze 30 Minuten unter Rückfluß gekocht war, wurde erkalten gelassen, von Toluol dekantiert und die körnige Kristallmasse in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Soda neutralisiert, wobei zuerst ein braunrotes Öl ausschied, welches alsbald in braunroten Kristallen erstarrte, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. Roh-Ausbeute: 27 g. Roh-Schmp.: 236—238 °C. Diese Kristalle wurden in Methanol umkristallisiert. Schmp.: 252—254 °C. Ausbeute: 22 g.



d) 26 g III wurden mit 14 g Nikotinsäure verrieben und das Gemisch in 150 g Polyphosphorsäure, die auf 60—80 °C erhitzt war, unter Rühren eingetragen, sodann wurde die rotbraune Masse 15 Minuten auf 180—200 °C erhitzt, abkühlen gelassen und wie bei II b aufgearbeitet. Ausbeute: 60%.

Misch-Schmp.: mit dem unter a) bis d) gewonnenem II ergaben keine Depressionen.

e) 26 g III wurden in 50 ml Wasser gelöst bzw. suspendiert. Hierauf wurden 15 g Nikotinsäureazid (hergestellt aus Nikotinsäuremethylester über das Hydrazid, welches mit Natriumnitrit behandelt wurde) zugesetzt. Es setzte sofort bei gewöhnlicher Temperatur eine Reaktion ein. Die Reaktion wurde abklingen gelassen und schließlich noch 15 Minuten auf dem Wasserbade unter Rühren erwärmt. Nach Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und einige Stunden stehen gelassen. Es schieden sich schöne farblose Nadeln aus. Ausbeute: 25 g. Schmp.: 252—254 °C.



4-(Isonicotinoylamino-acetyl-amino)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (IV)

Analog II a bis II e bei Verwendung von Isonicotinsäurederivaten. Schmp.: 268 bis 270°C.

$C_{19}H_{19}N_5O_3$ (365,2) ber.: C 62,46; H 5,24; N 19,17;
gef.: C 62,53; H 5,29; N 19,24.

4-(6-Methylpyridin-2-carbonsäureamido-acetyl-amino)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (V)

Analog II e aus 6-Methylpyridin-2-carbonsäureazid und III. Schmp.: 248—250°C.

$C_{20}H_{21}N_5O_3$ (379,2) ber.: C 63,27; H 5,54; N 18,47;
gef.: C 63,38; H 5,51; N 18,56.

4-(Nicotinoylamino-propionyl-amino)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (VI)

Analog II a aus Nikotinsäureamid und 4-(α -Brompropionsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) — hergestellt analog I aus α -Brompropionyl-bromid und 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) — in 60proz. Ausbeute. Schmp.: 244—246°C.

$C_{20}H_{21}N_5O_3$ (379,2) ber.: C 63,27; H 5,54; N 10,47;
gef.: C 63,23; H 5,52; N 18,55.

4-(4-Acetamido-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5))-nikotinsäureamidchlorid (VII)

5,2 g I wurden in etwa 20 ml Isopropanol (oder Äthanol) heiß gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine heiße Lösung aus 2,5 g Nikotinsäureamid in 15 ml Isopropanol zugefügt und das Ganze 2 bis 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Zeit des Kochens schied sich VII in zitronengelben Nadeln ab, die durch Lösen in wenig Wasser und Fällen mit Isopropanol gereinigt werden können. Ausbeute: 95%. Schmp.: bei 275°C dunkel, 283—285°C unter Zers.

$C_{19}H_{20}ClN_5O_3$ (401,7) ber.: C 56,71; H 4,97; N 17,41; Cl 8,85;
gef.: C 56,67; H 4,91; N 17,52; Cl 8,98.

4-(4-Acetamido-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5))-isonicotinsäureamid-chlorid (VIII)

Aus Isonikotinsäureamid und I analog VII. Gelbe Nadeln. Schmp.: > 290°C unter Zers.

$C_{19}H_{20}ClN_5O_3$ (401,7) ber.: C 56,71; H 4,87; N 17,41; Cl 8,45;
gef.: C 56,86; H 5,03; N 17,62; Cl 8,45.

Pyridin-N-(4-acetamido-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5))-chlorid (IX)

5,2 g I wurden mit 2 ml Pyridin (geringer Überschuß) verrieben und langsam unter Rühren auf 100—120°C erhitzt. Erst Schmelze und innerhalb weniger Minuten klare Lösung, sodann erstarrte die klare Schmelze innerhalb weniger Minuten vollständig. Die wei-

tere Erwärmung wurde abgebrochen, es wurde erkalten gelassen, der Kristallbrei in wenig Methanol gelöst. Durch Zusatz von Isopropanol fielen 6 g Kristalle an IX aus. Schmp.: 248—250 °C unter Zers.

$C_{18}H_{18}ClN_4O_2$ (357,7) ber.: C 60,33; H 5,02; N 15,62; Cl 9,62;
gef.: C 60,37; H 5,14; N 15,71; Cl 9,80.

N-(4-Acetylamido-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5))- α -picolino-chlorid (X)

Aus I und α -Picolin analog IX. Schmp.: 194—196 °C.

$C_{19}H_{20}ClN_4O_2$ (371,7) ber.: C 61,29; H 5,37; N 15,05; Cl 9,53;
gef.: C 61,25; H 5,41; N 15,21; Cl 9,67.

Berlin-Zehlendorf, Privat-Forschungslabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 25. Juni 1965.