



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 213/81
A 61 K 31/44

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT**SCHRIFT A5

⑪

645 625

⑳ Gesuchsnummer: 1659/78

⑦ Inhaber:
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80
(DE)

㉑ Anmeldungsdatum: 15.02.1978

③ Priorität(en): 18.02.1977 DE 2706977

⑦ Erfinder:
Hitzel, Volker, Dr., Hofheim/Taunus (DE)
Weyer, Rudi, Dr., Kelkheim (DE)
Geisen, Karl, Dr., Frankfurt a.M. (DE)
Pfaff, Werner, Dr., Hofheim/Taunus (DE)

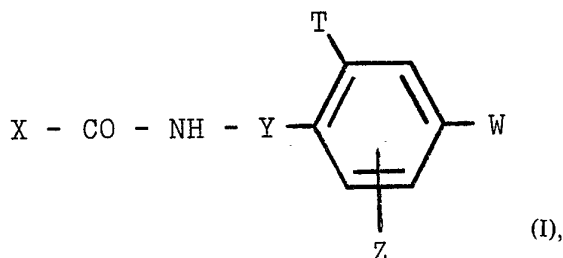
㉒ Patent erteilt: 15.10.1984

④ Patentschrift
veröffentlicht: 15.10.1984

⑦ Vertreter:
Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder,
Zürich

⑤ Benzoessäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

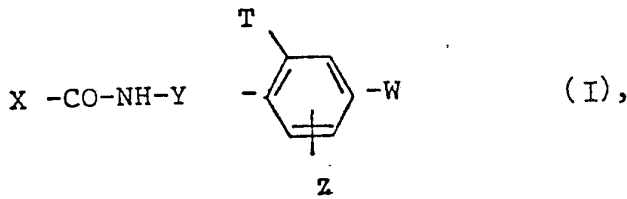
⑤ Benzoessäuren und deren Derivate der Formel I



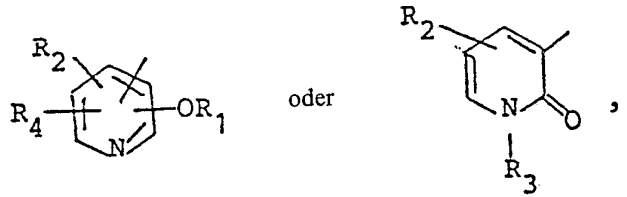
worin die Symbole T, W, X, Y und Z die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben. Diese Verbindungen zeichnen sich durch eine langanhaltende blutzuckersenkende Wirkung aus und können deshalb als orale Antidiabetika eingesetzt werden. Ihre Herstellung kann nach für analoge Verbindungen üblichen Verfahren erfolgen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Benzoesäurederivate der allgemeinen Formel I



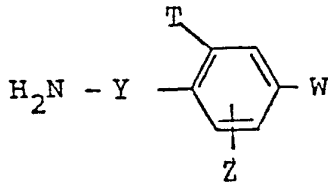
in der bedeuten
T Wasserstoff oder Halogen,
W eine Carboxylgruppe, deren Ester oder Salz,



in der R₁ Alkyl mit 2 bis 8 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl oder Halogen substituiertes Aralkyl, Phenyl oder Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl oder Alkylcycloalkyl mit 5 bis 8 Ring-C-Atomen und bis zu 3 C-Atomen in den Alkylteilen, R₂ Wasserstoff oder Halogen, R₃ Alkyl mit 5 bis 8 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl oder Halogen substituiertes Aralkyl, Phenyl oder Cycloalkyl mit 5 bis 8 C-Atomen und R₄ Wasserstoff oder Alkyl, bedeuten, Y eine einfache chemische Bindung oder eine Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Z Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy oder Alkenyloxy.

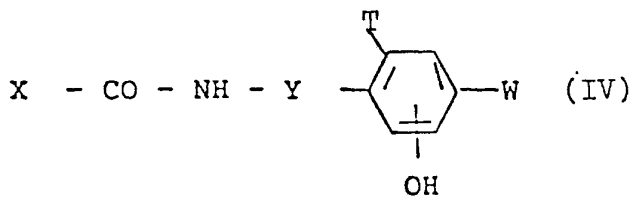
2. 4-(2-[5-chlor-2-cyclohexyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure als Verbindung der Formel I nach Anspruch 1.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Aminoverbindung der Formel II



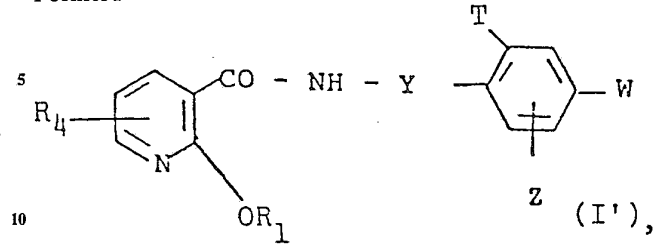
oder deren Formylverbindung mit einem reaktionsfähigen Derivat der Säure X-COOH umsetzt, den gegebenenfalls vorhandenen Formylrest abspaltet und gegebenenfalls die erhaltene freie Säure in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Säure überführt.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin Z Alkoxy bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel IV

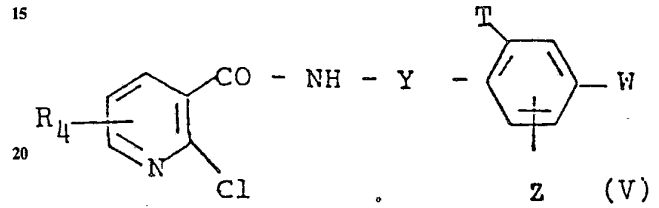


die Gruppe -OH alkyliert und gegebenenfalls die erhaltene freie Säure in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Säure überführt.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I'

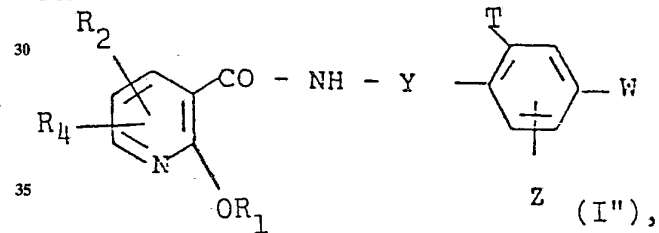


worin T, W, Y, Z, R₁ und R₄ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel V

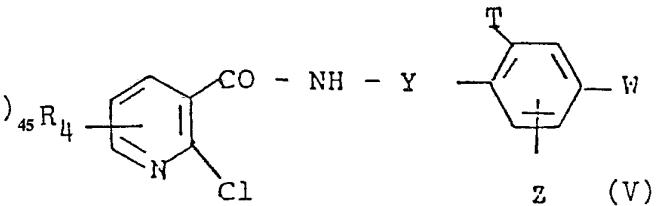


das Halogenatom durch den Rest OR₁ ersetzt und gegebenenfalls die erhaltene freie Säure in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Säure überführt.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I''



worin T, W, Y, Z, R₁ und R₂ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel V



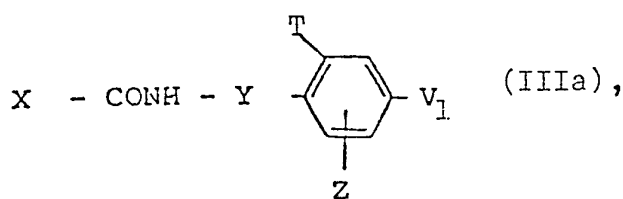
das Halogenatom durch den Rest OR₁ ersetzt, den Rest R₂ mit der Ausnahme von Wasserstoff einführt und gegebenenfalls die erhaltene freie Säure in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Säure überführt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin W eine Estergruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6 erhaltene Verbindung der Formel I, worin W eine Carboxylgruppe oder deren Salz bedeutet, verestert.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin W eine Carboxylgruppe oder deren Salz bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6 erhaltene Verbindung der Formel I, worin W eine Estergruppe bedeutet, verseift und gegebenenfalls die erhaltene freie Säure in ein Salz überführt.

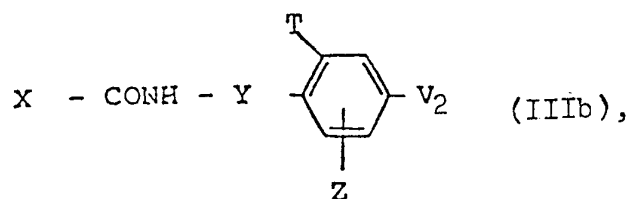
9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin W eine Carboxylgruppe oder deren

Salz bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IIIa



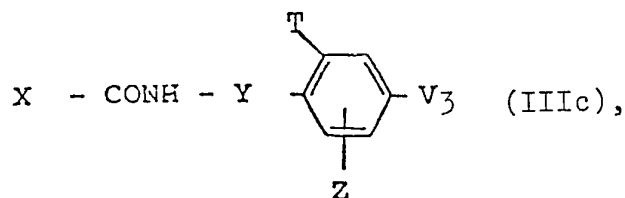
in der V_1 eine Amid-, Hydrazid-, Nitril-, Säurehalogenid- oder Ketosäuregruppe bedeutet, hydrolysiert und gegebenenfalls die erhaltene freie Säure in ein Salz überführt.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin W eine Carboxylgruppe oder deren Salz bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IIIb



in der V_2 eine Alkohol-, Aldehyd- oder Acylgruppe bedeutet, oxidiert und gegebenenfalls die erhaltene freie Säure in ein Salz überführt.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin W eine Carboxylgruppe oder deren Salz bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel IIIc

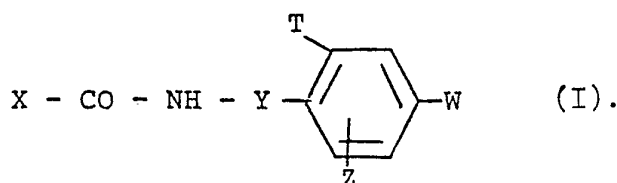


in der V_3 ein Halogen bedeutet, nach einer Grignard-Reaktion behandelt und gegebenenfalls die erhaltene freie Säure in ein Salz überführt.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin W eine Estergruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11 erhaltene Verbindung der Formel I, worin W eine Carboxylgruppe oder deren Salz bedeutet, verestert.

13. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem im Anspruch 1 definierten Benzoesäurederivat der Formel I.

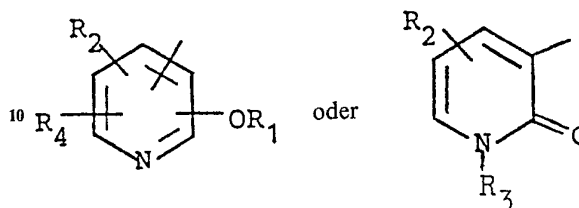
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I



In dieser Formel bedeuten:

T Wasserstoff oder Halogen, davon vorzugsweise Chlor oder Brom,

5 W eine Carboxylgruppe, deren Ester oder Salz,



15 in der R_1 Alkyl mit 2 bis 8 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl oder Halogen substituiertes Aralkyl, Phenyl oder Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl oder Alkylcycloalkyl mit 5 bis 8 Ring-C-Atomen und bis zu 3 C-Atomen in den Alkylteilen,

20 R_2 Wasserstoff oder Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, R_3 Alkyl mit 5 bis 8 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl oder Halogen substituiertes Aralkyl, Phenyl oder Cycloalkyl mit 5 bis 8 C-Atomen und R_4 Wasserstoff oder Alkyl, insbesondere Methyl, bedeuten,

25 Y eine einfache chemische Bindung oder eine Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Z Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy oder Alkenyloxy.

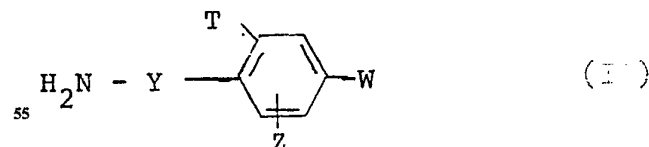
Alkyl oder Alkenyl sowie die Alkylteile in Alkoxy, Alkenoxy, Alkoxyalkoxy und Alkylamino im Sinne der vorstehenden Definition bedeuten geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit einer nicht zu grossen Anzahl von Kohlenstoffatomen. Es hat sich erwiesen, dass diejenigen Verbindungen, in denen die jeweiligen Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkoxy- oder Alkenoxygruppen bis zu 6 Kohlenstoffatome besitzen, die beste Wirksamkeit zeigen.

30 Halogen im vorstehenden Sinne ist in erster Linie Chlor und Brom. Die entsprechenden Jodverbindungen sind in der Regel ebenfalls wirksam, jedoch ist ihre Anwendung weniger zu empfehlen.

40 Eine bevorzugte Stellung als Brückenglied Y nehmen Kohlenwasserstoffbrücken mit 2 Kohlenstoffatomen ein. Die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ sowie die Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ sind besonders bevorzugt. Weniger bevorzugt sind die anderen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffbrücken mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen.

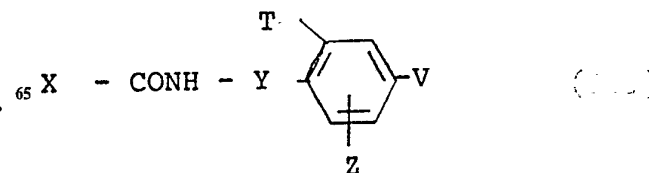
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

50 a) eine Aminoverbindung der allgemeinen Formel II



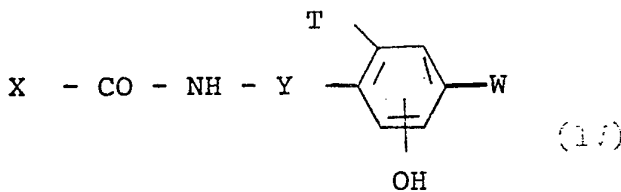
oder deren Formylverbindung mit einem reaktionsfähigen Derivat der Säure $\text{X}-\text{COOH}$ umsetzt und den gegebenenfalls vorhandenen Formylrest abspaltet, oder

60 b) in einer Verbindung der allgemeinen Formel III



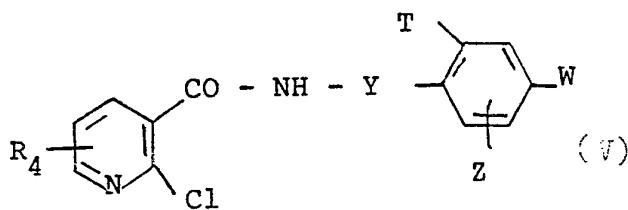
in der
V einen nachfolgend angegebenen, in eine Carboxylgruppe überführbaren Rest bedeutet, diesen in eine Carboxylgruppe überführt, oder

c) in einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



die Hydroxygruppe alkyliert oder

d) in einer Verbindung der allgemeinen Formel V

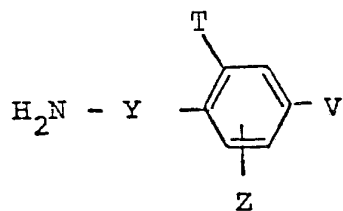


das Halogenatom durch den Rest OR_1 ersetzt und gegebenenfalls anschliessend den Rest R_2 einführt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in eine freie Benzoesäure oder deren Ester oder Salz überführt.

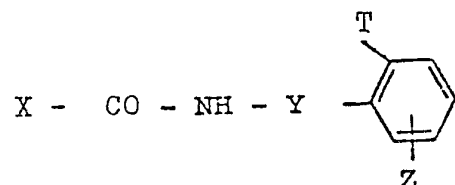
Die gemäss der Verfahrensvariante (a) als Ausgangsstoffe dienenden Aminoverbindungen der Formel II sind bekannt oder können nach für analoge Verbindungen bekannten Verfahren ohne Schwierigkeiten hergestellt werden.

Diese Aminoverbindungen werden, vorzugsweise in Gegenwart von Basen, mit reaktionsfähigen Derivaten der Säure $X-COOH$, beispielsweise deren Halogeniden, Anhydriden, gemischten Anhydriden, Aziden oder Estern umgesetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formel III, Verfahrensvariante (b) können erhalten werden, indem man ein Amin der allgemeinen Formel



mit dem Rest $X-CO$ acyliert oder beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel



acyliert.

Die Verbindungen der Formel III umfassen die Verbindungen der Formel IIIa, IIIb und IIIc in den Patentansprüchen 9 bis 11.

Die Verbindungen der Formel III werden je nach dem Charakter der Gruppe V durch geeignete Reaktionen in die erfindungsgemässen Verbindungen überführt. Solche geeigneten Reaktionen bestehen, wenn es sich bei dem Substitu-

enten V um eine Amid-, eine Hydrazid-, eine Nitril-, eine Säurehalogenid- oder eine Ketosäuregruppe handelt, in einer Hydrolyse. Eine oxydative Umwandlung erfolgt, wenn V eine Alkohol-, Aldehyd- oder Acyl-Gruppierung darstellt. Ist V ein Halogen, so wird dieses über eine Grignard-Reaktion in eine Carboxylgruppe umgewandelt.

Die Verätherung der Hydroxylgruppen gemäss Verfahrensvariante (c) erfolgt nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Umsetzung mit Dialkylsulfat bzw. Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

Die Reaktion der Verfahrensvariante (d) erfolgt in der Regel unter Verwendung des betreffenden Alkoholats. Sie wird, wenn erforderlich, unter erhöhtem Druck beziehungsweise erhöhter Temperatur ausgeführt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben eine blutzuckersenkende Wirkung. Diese kann festgestellt werden, indem man die Verbindungen als solche, deren Salze oder Ester in Dosen von 10 bis 400 mg, vorzugsweise etwa 100 mg/kg, an normal ernährte Kaninchen verfüttert und den Blutzucker über eine längere Zeit nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen oder mit einem Autoanalyser bestimmt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sollen vorzugsweise zur Herstellung von oral verabreichbaren Präparaten mit blutzuckersenkender Wirksamkeit zur Behandlung des Diabetes mellitus dienen. Sie können als solche oder gegebenenfalls in Form ihrer Salze oder Ester bzw. in Gegenwart von Stoffen, die zu einer Salzbildung führen, appliziert werden. Zur Salzbildung können beispielsweise alkalische Mittel wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate herangezogen werden.

Als medizinische Präparate kommen vorzugsweise Tabletten in Betracht, die neben den Verfahrenserzeugnissen die üblichen Träger- und Hilfsstoffe wie Talkum, Stärke, Milchzucker, Tragant oder Magnesiumstearat enthalten.

Ein Präparat, das die beschriebenen Verbindungen als Wirkstoff enthält, z.B. eine Tablette oder ein Pulver mit oder ohne Zusätze, ist zweckmässig in eine geeignet dosierte Form gebracht. Als Dosis ist dabei eine solche zu wählen, die der Wirksamkeit des verwendeten Wirkstoffes und dem gewünschten Effekt angepasst ist. Zweckmässig beträgt die Dosierung je Einheit etwa 0,1 bis 2 g, vorzugsweise 0,5 bis 1 g, jedoch können auch darüber oder darunter liegende Dosierungseinheiten verwendet werden, die gegebenenfalls vor Applikationen zu teilen bzw. zu vervielfachen sind.

Die erfindungsgemässen Benzoesäurederivate können sowohl allein für die Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt werden als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika. Als solche kommen nicht nur blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe in Betracht, sondern auch Verbindungen von unterschiedlichem chemischem Aufbau, wie beispielsweise Biguanide, insbesondere das Phenyläthylbiguanid oder das Dimethylbiguanid.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemässen Verbindungen verwendet werden können.

Beispiel 1

4-(2-[2-Butoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure
6,5 g 2-Butoxy-nicotinsäure (Schmp. 54-56°C, aus Essigsäureäthylester) werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zusatz von 14,5 ml Triäthylamin kühlt man auf 0°C ab und tropft 3,2 ml Chlorameisensäuremethylester zu. Man rührt eine Stunde bei 0°C nach, fügt 7,6 g 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäureäthylester-hydrochlorid zu, rührt nochmals 1 Stunde bei 0°C und anschliessend 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man dampft ein und nimmt den Rückstand in Essigsäureäthylester auf. Nach dem Waschen mit Wasser,

Natriumbikarbonat-Lösung, verdünnter Salzsäure und Wasser wird die Essigsäureäthylester-Lösung getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Der so erhaltene 4-(2-[2-Butoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäureäthylester wird in 25 ml 2 n Natronlauge und 50 ml Äthanol 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels löst man in Wasser, säuert mit verdünnter Essigsäure an, saugt ab und kristallisiert aus Essigester um. Die 4-(2-[2-Butoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 147–149°C.

In analoger Weise erhält man:

aus 2-Cyclohexyloxy-nicotinsäure (Schmp. 57–58°C, aus Äthanol) die

4-(2-[2-Cyclohexyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 212–213°C (aus Methanol/Dioxan)

aus 2-Butoxy-5-chlor-nicotinsäure (Schmp. 99–101°C, aus Essigsäureäthylester) die

4-(2-[2-Butoxy-5-chlor-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 164–166°C (aus Methanol/Essigsäureäthylester)

aus 2-Phenoxy-nicotinsäure (Schmp. 181–182°C, aus Essigsäureäthylester) die

4-(2-[2-Phenoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 162–163°C (aus Methanol)

aus 2-Äthoxy-nicotinsäure (Schmp. 89–91°C, aus Äthanol) die

4-(2-[2-Äthoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 138–140°C (aus Äthanol)

aus 2-Äthoxy-5-chlor-nicotinsäure (Schmp. 115–117°C, aus Äthanol) die

4-(2-[2-Äthoxy-5-chlor-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 150–151°C (aus Methanol)

aus 2-Propoxy-nicotinsäure (Schmp. 48–50°C, aus Äthanol) die

4-(2-[2-Propoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 157–158°C (aus Methanol)

aus 5-Chlor-2-propoxy-nicotinsäure (Schmp. 102–103°C, aus Äthanol) die

4-(2-[5-Chlor-2-propoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 173–174°C (aus Essigsäureäthylester)

aus 2-Pentyloxy-nicotinsäure (Schmp. 37–39°C) die

4-(2-[2-Pentyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 154–156°C (aus Äthanol)

aus 5-Chlor-2-pentyloxy-nicotinsäure (Schmp. 98–100°C, aus Äthanol/H₂O) die

4-(2-[5-Chlor-2-pentyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 125–127°C (aus Äthanol)

aus 2-Octyloxy-nicotinsäure (Schmp. 53–54°C) die

4-(2-[2-Octyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 104–106°C (aus Äthanol)

aus 5-Chlor-2-octyloxy-nicotinsäure (Schmp. 98–100°C, aus Äthanol) die

4-(2-[5-Chlor-2-octyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 115–117°C (aus Äthanol)

aus 5-Chlor-2-cyclohexyloxy-nicotinsäure (Schmp. 65–67°C, aus Essigsäureäthylester) die

4-(2-[5-Chlor-2-cyclohexyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 165–167°C (aus Äthanol)

aus 2-Benzoyloxy-nicotinsäure (Schmp. 57–58°C, aus Äthanol) die

4-(2-[2-Benzoyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 184–185°C (aus Methanol)

Beispiel 2

4-(2-[1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure

16 ml einer etwa 1 molaren Lsg. von 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure, die die entsprechende Menge Natriumacetat

enthält, wird mit 20 ml Aceton und unter Rühren und Kühlung mit 3,7 g 1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinsäurechlorid (hergestellt aus 1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinsäure und Thionylchlorid) versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach, zieht das Aceton unter verm. Druck ab und versetzt den Rückstand mit verdünnter Salzsäure. Das ausgefällte Produkt wird abgesaugt, aus verd. Ammoniak umgefällt und aus verd. Methanol umkristallisiert.

Die erhaltene 4-(2-[1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 150–152°C und bei 171–173°C.

In analoger Weise erhält man:

aus 1-Cyclohexyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinsäurechlorid die 4-(2-[1-Cyclohexyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 176°C (aus Äthanol)

aus 1-(4-Methylcyclohexyl)-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinsäurechlorid die

4-(2-[1-(4-Methylcyclohexyl)-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 202°C (aus Äthanol)

Beispiel 3

4-(2-[2-Äthoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure

1,52 g 4-(2-[2-Chlor-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom

Schmp. 205–206°C (aus Essigester) (hergestellt aus dem gemischten Anhydrid der 2-Chlor-nicotinsäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäureäthylester-hydrochlorid und anschließende Verseifung) werden in einer Lösung von

0,23 g Natrium in 50 ml Äthanol gelöst. Man rührt zwei

Stunden unter Rückfluss, engt im Vakuum ein, löst in Wasser und säuert mit verdünnter Essigsäure an. Das Produkt wird durch zweimalige Extraktion in Chloroform aufgenommen, die Chloroformphase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der feste Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Die so erhaltene 4-(2-[2-Äthoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 138–140°C. Der Mischschmelzpunkt mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Säure zeigt keine Depression.

Der feste Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Die so erhaltene 4-(2-[2-Äthoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 138–140°C. Der Mischschmelzpunkt mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Säure zeigt keine Depression.

Beispiel 4

4-(2-[2-Äthoxy-5-chlor-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure

3,14 g 4-(2-[2-Äthoxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure

werden in 200 ml Wasser suspendiert und in einem Ölbad von 60–70°C erwärmt. Unter Rühren leitet man während 3

Stunden Chlorgas in die Suspension ein. Nach beendeter Reaktion (festgestellt durch Dünnschicht-Chromatographie lässt man abkühlen, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Methanol um. Die so erhaltene 4-(2-[2-Äthoxy-5-chlor-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei

150–151°C und zeigt im Mischschmelzpunkt mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Substanz keine Depression.

Die so erhaltene 4-(2-[2-Äthoxy-5-chlor-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 150–151°C und zeigt im Mischschmelzpunkt mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Substanz keine Depression.

Beispiel 5

4-(2-[5-Chlor-2-hexahydrobenzyloxy-nicotinamido]-

äthyl)-benzoesäure

2,7 g 5-Chlor-2-hexahydrobenzyloxy-nicotinsäure (Schmp. 150–151°C, hergestellt aus 2-Chlornicotinsäure durch Umsetzung mit Hexahydrobenzylalkohol-Natrium und anschl. Chlorieren mit Chlor) werden in 100 ml Tetrahydrofuran mit

1 g Triäthylamin und nach Abkühlen auf 0° mit 0,95 g Chlorameisensäuremethylester versetzt. Man rührt 15 Minuten bei 0° nach und gibt das Gemisch zu 10 ml einer etwa 1 molaren Lösung von 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-Natrium, die ausserdem 0,01 Mol Natriumacetat enthält, rührt 3 Stunden

bei Raumtemperatur nach. Anschliessend destilliert man das Lösungsmittel unter verm. Druck grösstenteils ab und säuert den Rückstand an. Die erhaltene 4-(2-[5-Chlor-2-hexahydrobenzyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure wird aus

bei Raumtemperatur nach. Anschliessend destilliert man das Lösungsmittel unter verm. Druck grösstenteils ab und säuert den Rückstand an. Die erhaltene 4-(2-[5-Chlor-2-hexahydrobenzyloxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure wird aus

Ammoniak umgefällt und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 177–178°C.

In analoger Weise erhält man:

aus der 5-Chlor-2-cyclopentyl-oxy-nicotinsäure (Schmp. 57–59°C) die
4-(2-[5-Chlor-2-cyclopentyl-oxy-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 191–193°C (aus verd. Methanol)
aus der 5-Chlor-2-(4-methyl-cyclohexyl-oxy)-nicotinsäure (Schmp. 93–95°C) die
4-(2-[5-Chlor-2-(4-methyl-cyclohexyl-oxy)-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 198–199°C (aus verd. Äthanol)

Beispiel 6

4-(2-[2-Butoxy-6-methyl-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure

5,3 g 2-Butoxy-6-methyl-nicotinsäure (Schmp. 52–54°C, hergestellt aus 2-Chlor-6-methyl-nicotinsäure und Na-Butylat) werden in 75 ml Aceton unter Rühren und Eiskühlung mit 2,8 g Triäthylamin und 2,6 g Chlorameisensäuremethylester versetzt. Man rührt ¼ Stunde nach, gibt anschliessend das Reaktionsgemisch unter Rühren zu einer Lösung von 0,025 Mol 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-Natrium in 25 ml Wasser, die ausserdem 0,025 Mol Na-Acetat enthält und mit 25 ml Aceton versetzt wurde, und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Aceton wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure angesäuert, das ausgefüllte Produkt abgesaugt, aus verdünntem Ammoniak umgefällt und aus verd. Methanol umkristallisiert. Die erhaltene 4-(2-[2-Butoxy-6-methyl-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 128–130°C.

Beispiel 7

4-(2-[2-Butoxy-5-chlor-6-methyl-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure

6,1 g 2-Butoxy-5-chlor-6-methyl-nicotinsäure (Schmp. 95–97°C, hergestellt durch Chlorieren der 2-Butoxy-6-methyl-nicotinsäure in verd. Eisessig) werden in 75 ml Aceton unter Rühren und Eiskühlung mit 2,8 g Triäthylamin und 2,6 g Chlorameisensäuremethylester versetzt. Man rührt 15 Minuten nach und gibt das Gemisch unter Rühren zu 25 ml einer 1-molaren Lösung von 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-Natrium, die ausserdem 0,025 Mol Natriumacetat enthält und mit 25 ml Aceton versetzt wurde. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach, zieht das Aceton unter vermindertem Druck ab, säuert die verbleibende wässrige Lösung an, saugt das ausgefällte Reaktionsprodukt ab und kristallisiert nach Umfällen aus Ammoniak aus verd. Methanol bzw. Essigester um. Die erhaltene 4-(2-[2-Butoxy-5-chlor-6-methyl-nicotinamido]-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 148–150°C.

Beispiel 8

4-(2-[5-Chlor-2-cyclohexyl-oxy-nicotinamido]-äthyl)-2-methoxy-benzoesäure

5 g 5-Chlor-2-cyclohexyl-oxy-nicotinsäure werden in 150 ml Tetrahydrofuran unter Rühren und Eiskühlung mit 6 g Triäthylamin und 1,9 g Chlorameisensäuremethylester versetzt. Man rührt ½ Stunde bei 0° nach und gibt anschliessend unter Rühren 4,6 g 4-(2-Aminoäthyl)-2-methoxy-benzoesäure in Form des Hydrochlorids zu und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird dann unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand aus Ammoniak umgefällt und aus Äthanol bzw. Essigester umkristallisiert. Die erhaltene 4-(2-[5-Chlor-2-cyclohexyl-oxy-nicotinamido]-äthyl)-2-methoxy-benzoesäure schmilzt bei 170–172°C.