

Zur Kenntnis neuer Ester der Nicotinsäure mit Cortison und Cortisonderivaten*

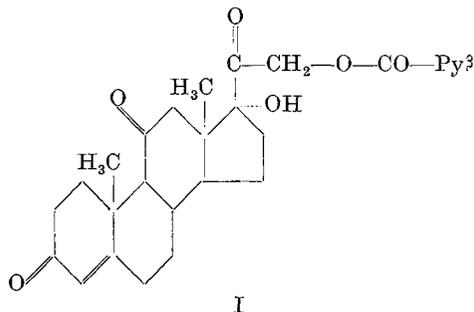
Von

K. L. Zirm und H. Weichsel

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

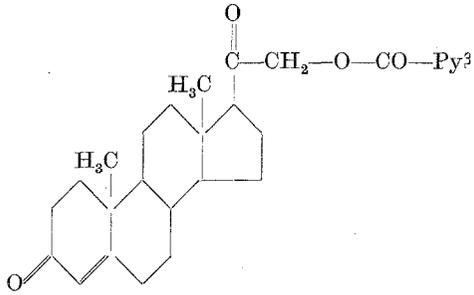
(Eingegangen am 17. April 1961)

Im Verfolg einer früheren Arbeit¹, in welcher die Darstellung von Estern der Nicotinsäure mit natürlichen und synthetischen Sexualhormonen beschrieben ist, wurden im Hinblick auf die bemerkenswerten pharmakologischen Eigenschaften dieser Hormonester weitere Ester der Nicotinsäure hergestellt, und zwar handelt es sich um die Ester mit Cortison (I), Desoxycorticosteron (II), Hydrocortison (III), Prednison (IV) und Prednison (V). Bezüglich der Darstellung haben wir uns im wesentlichen an die bewährten Methoden gehalten, wie sie bei der Darstellung der Nicotinsäureester von natürlichen und synthetischen Sexualhormonen angewendet wurden, d. h. wir haben die Umsetzung

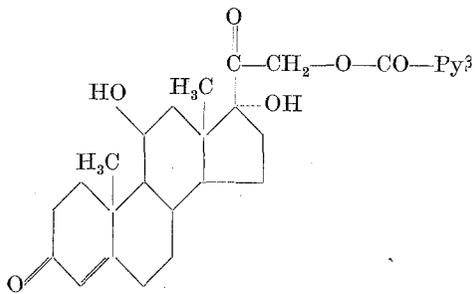


* In Österreich und anderen Ländern zum Patent angemeldet.

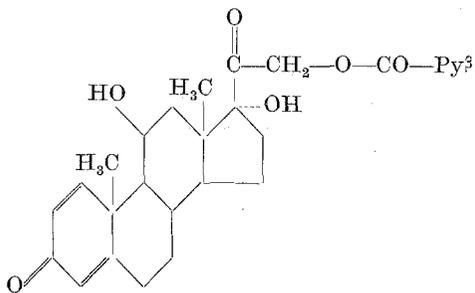
¹ Mh. Chem. **92**, 667 (1961).



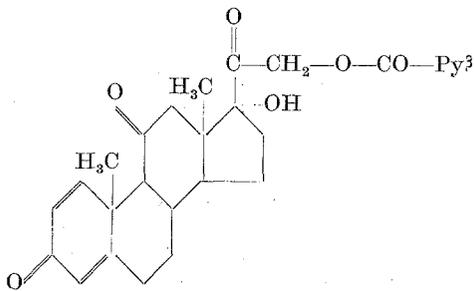
II



III



IV



V

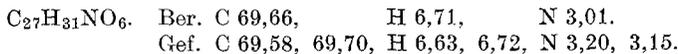
dieser Corticosteroide mit Hilfe von Nicotinsäureanhydrid, zum Teil in der Anhydridschmelze, zum Teil in Gegenwart von Solventien ausgeführt. In gleicher Weise bewährte sich die Verwendung des Hydrochlorides von Nicotinsäurechlorid in Gegenwart von tertiären Basen wie Pyridin. Schließlich wurden die Umsetzungen auch mit der Nicotinsäure unmittelbar vorgenommen, wobei als wasserabspaltendes Mittel sich besonders Phosphoroxychlorid bewährte und als säurebindendes Mittel Pyridin zur Anwendung kam. Bei den angewandten Bedingungen war die Umsetzung der verwendeten Corticosteroide immer eine vollständige, so daß die Trennmöglichkeit, bedingt durch die Löslichkeit der Nicotinsäureester in verdünnten Säuren, niemals zur Anwendung kommen mußte. Es soll noch angemerkt werden, daß wir beim Cortison nicht nur den Nicotinsäureester, sondern auch den Isonicotinsäureester darstellten, welcher einen wesentlich niedrigeren Schmelzpunkt als der Nicotinsäureester aufweist.

Über das pharmakologische Verhalten und über klinische Erfahrungen mit diesen Estern wird zu einem späteren Zeitpunkt gesondert berichtet werden.

Experimenteller Teil

Cortison-21-nicotinsäureester (I)

a) 2,27 g Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid werden in 8 ccm Pyridin eingetragen und dann unter Rühren in kleinen Anteilen 1 g Cortison zugesetzt. Unter geringer Selbsterwärmung entsteht eine klare Lösung, die nach wenigen Min. kristallin erstarrt. Man beläßt $1\frac{1}{2}$ Stdn. bei Raumtemp., trägt sodann die Kristallmasse in 300 ccm Wasser ein, neutralisiert mit NaHCO_3 , wobei das Reaktionsprodukt auskristallisiert. Dieses wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über NaOH getrocknet. Man erhält 1,2 g Cortison-21-nicotinsäureester, der nach Umkristallisieren aus verd. Pyridin bei 240—241° schmilzt.



b) In eine Schmelze von 20 g Nicotinsäureanhydrid werden bei 130° 5 g Cortison eingetragen. Man beläßt 30 Min. bei dieser Temp. und läßt darnach erkalten, wobei die Schmelze erstarrt. Sie wird zerkleinert, in 1 l Wasser eingetragen und bis zum Aufhören der CO_2 -Entwicklung mit NaHCO_3 versetzt. Die dabei anfallenden Kristalle werden auf dem Filter gesammelt, mit Wasser gewaschen und wie oben unter a) behandelt. 4,5 g I; Schmp. 240—241°.

c) 5 g Cortison werden mit 10 g Nicotinsäure vermengt, hierauf mit 40 ccm Pyridin versetzt. Nun tropft man unter Rühren 2 ccm POCl_3 bei Raumtemp. zu. Nach 20stdg. Stehen bei Raumtemp. trägt man die entstandene Kristallmasse in 1 l Wasser ein und behandelt wie oben unter b). 3 g I; Schmp. 240—241°.

Desoxycorticosteron-21-nicotinsäureester (II)

a) 17 g Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid werden mit 80 ccm Pyridin versetzt und 10 g Desoxycorticosteron zugegeben. Unter mäßiger Selbsterwärmung entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich alsbald Kristalle abscheiden. Man läßt 3 Stdn. bei Raumtemp. stehen, trägt in 1000 ccm Wasser ein und neutralisiert mit NaHCO_3 , wobei sich ein harzartiges Reaktionsprodukt abscheidet. Dieses wird mit CHCl_3 extrahiert, die Chloroformlösung mit CaCl_2 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es verbleibt ein kristalliner Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Alkohol sich als Desoxycorticosteron-21-nicotinsäureester erweist und bei 158—160° schmilzt. Ausb. 9 g.

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_4$. Ber. C 74,45, H 7,64, N 3,22.
Gef. C 74,25, 74,28, H 7,44, 7,61, N 3,30, 3,33.

b) In eine Schmelze von 10 g Nicotinsäureanhydrid werden 5 g Desoxycorticosteron eingetragen. Bei einer Reaktionstemp. von 130—140° beläßt man sodann 30 Min. Nach dem Erkalten erhält man eine harte Schmelze, die gepulvert in 300 ccm Wasser eingetragen und sodann mit NaHCO_3 neutralisiert wird. Das hiebei auskristallisierende Rohprodukt wird isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über NaOH getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhält man 4 g II, Schmp. 158—160°. Das Produkt gibt mit dem nach a) erhaltenen im Misch-Schmp. keine Depression.

Hydrocortison-21-nicotinsäureester (III)

17 g Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid werden mit 80 ccm wasserfr. Pyridin versetzt und 10 g Hydrocortison eingetragen. Letzteres geht alsbald unter gelinder Erwärmung in Lösung. Nach 3stdg. Verweilen bei Raumtemp. scheiden sich Kristalle ab. Hierauf nimmt man mit 80 ccm Wasser auf und neutralisiert mit NaHCO_3 . Das anfallende kristalline Rohprodukt wird isoliert und im Vak. über NaOH getrocknet. Durch Umkristallisieren aus verd. Pyridin erhält man 10 g Hydrocortison-21-nicotinsäureester, Schmp. 240 bis 242°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_6$. Ber. C 69,36, H 7,11, N 3,00.
Gef. C 69,09, 69,27, H 7,15, 7,33, N 3,57, 3,67.

Prednisolon-21-nicotinsäureester (IV)

10 g Prednisolon werden mit 20 g Nicotinsäureanhydrid in 30 ccm wasserfr. Pyridin 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt. Die entstandene schwach rot gefärbte Lösung nimmt man mit 300 ccm Wasser auf und neutralisiert mit NaHCO_3 , wonach sich ein Öl abscheidet. Nach Dekantieren knetet man mehrmals mit Wasser durch, wäscht den Kristallkuchen mit Wasser und trocknet im Vak. über NaOH. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol erhält man 8 g Prednisolon-21-nicotinsäureester vom Schmp. 215—217°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6$. Ber. C 69,66, H 6,71, N 3,01.
Gef. C 70,43, 70,27, H 6,91, 6,77, N 3,13, 3,10.

Prednison-21-nicotinsäureester (V)

a) 10 g Prednison und 20 g Nicotinsäureanhydrid werden vermengt und mit 60 ccm Pyridin $1\frac{1}{2}$ Stdn. am Dampfbad erwärmt, wobei eine schwach gelblichrote Lösung entsteht, die nach dem Erkalten kristallin erstarrt, worauf man mit 600 ccm Wasser aufnimmt und mit NaHCO_3 neutralisiert. Dabei fällt das Reaktionsprodukt harzartig an. Man dekantiert und wäscht mehr-

mals mit kaltem Wasser, wodurch Kristallisation eintritt. Nach Isolieren, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vak. über NaOH kristallisiert man aus verd. Alkohol um und erhält 9 g Prednison-21-nicotinsäureester vom Schmp. 219—221°.

$C_{27}H_{29}NO_6$. Ber. C 69,96, H 6,31, N 3,02.
Gef. C 69,91, 69,98, H 6,34, 6,22, N 3,06, 3,04.

b) 5 g Prednison werden mit 10 g Nicotinsäureanhydrid vermengt und mit 120 ccm $CHCl_3$ 7 Stdn. unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Hierauf wird das $CHCl_3$ abdestilliert, der kristalline Rückstand mit 300 ccm Wasser aufgenommen und mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Die abgeseugten Kristalle wäscht man mit Wasser und trocknet sie über NaOH im Vak. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol erhält man 4,5 g Prednison-21-nicotinsäureester vom Schmp. 219—221°. Die Verbindung zeigt mit der nach a) erhaltenen im Misch-Schmp. keine Depression.