



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.10.1972 (P. 158 179)

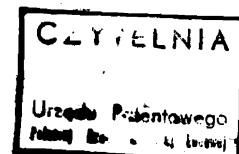
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1976

MKP C07c 173/00

Int. Cl.²
C07J 71/00



Twórca wynalazku: John Hannah

Uprawniony z patentu: Merck & Co, Inc. Rahway, New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych steroidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych steroidów o miejscowym działaniu przeciwzapalnym, a zwłaszcza sposób otrzymywania nowej steroidowej pochodnej pirazolu, 2'-(4-pirydylo)-6,16 α -dwumetylo-20-keto-11 β , 17 α , 21-trójhidroksy-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazolu, który stosowany miejscowo odznacza się silnym działaniem przeciwzapalnym i stosunkowo niskim działaniem ogólnoustrojowym.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku produkt pośredni, 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazol otrzymuje się wprowadzając razem do roztworu, korzystnie wodnego roztworu alkanolu takiego jak etanol, 4-hydrazynopirydynę i 2-hydroksymetyleno-6,16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregnadien-4,6-on-3. Reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w wodnym roztworze alkanolu. W tych warunkach kondensacja, w wyniku której powstaje steroidowa pochodna pirazolu, przebiega do końca w ciągu 3—5 godzin. Wytworzoną steroidową pochodną pirazolu odzyskuje się z mieszaniny reakcyjnej przez odparowanie części użytego jako rozpuszczalnik alkanolu i rozcieńczenie pozostałej mieszaniny wodą, po czym wykrystalizowuje steroidowa pochodna pirazolu i odzyskuje się ją przez sączenie lub odwirowanie. Po przekrystalizowaniu otrzymane-

2

go w ten sposób surowego produktu z rozpuszczalnika organicznego, takiego jak mieszanina chlorku metylenu z etanolem otrzymuje się w zasadzie czysty 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazol. Związek ten poddaje się następnie reakcji z kwaśnym środkiem hydrolizującym, korzystnie wodnym roztworem kwasu alifatycznego takiego jak wodny roztwór kwasu mrówkowego, hydrolizując wiązania 17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy). Reakcję hydrolizy kwasem prowadzi się zwykle w temperaturze 95—100°C, w której hydroliza grup dwu-(metylenodwuoksy) przebiega do końca w ciągu pół godziny. Otrzymaną jako produkt tej reakcji steroidową pochodną pirazolu odzyskuje się przez oziębienie zhydrolizowanej mieszaniny i ekstrahowanie jej organicznym rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, takim jak octan etylu, odparowanie octanu etylu i poddanie pozostałej surowej substancji rozdziałowi przy użyciu chromatografii cienkowarstwowej lub alternatywnie przekrystalizowuje się surowy produkt z rozpuszczalnika organicznego, takiego jak chlorek metylenu, otrzymując w zasadzie czysty 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-20-keto-11 β , 17 α , 21-trójhidroksy-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazol.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku, bez ograniczenia jego zakresu.

Przykład I. Roztwór 0,4 g chlorowodorku

4-hydrazynopirydyny w 12 ml mieszaniny etanolu z wodą w stosunku 8:2 dodaje się do roztworu, zawierającego 2 równoważniki molowe octanu potasu rozpuszczone w 5 ml wody. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się roztwór 1 g 2-hydroksymetyleno-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregnadien-4,6-onu-3 w 25 ml gorącego alkoholu etylowego. Otrzymany roztwór ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną po czym odpędza się 10 mililitrów rozpuszczalnika, a wydzielone kryształy wydziela się z roztworu poreakcyjnego. Powstały drobnokrystaliczny osad rozcieńcza się wodą, a substancję nierozpuszczalną odsącza się i suszy, otrzymując 1,3 g surowego produktu, z którego po krystalizacji z roztworu chlorku metylenu z etanolem otrzymuje się 0,7 g czystego 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazolu o temperaturze topnienia 276—283°C. Ług macierzysty po krystalizacji poddaje się chromatografii cienkowarstwowej na silikażelu przy zastosowaniu 8% roztworu metanolu jako rozpuszczalnika eluującego, otrzymując dodatkowo 0,18 g 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazolu.

Przykład II. W ciągu 25 minut ogrzewa się w temperaturze 95—98°C roztwór 0,365 g 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazolu w 7 ml mieszaniny kwasu mrówkowego z wodą w stosunku 6:4. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 0°C, alkalizuje przez dodanie wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje kilkakrotnie octanem etylu w porcjach po 7 ml. Połączone ekstrakty w octanie etylu suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu a następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 0,375 g surowego produktu, który po przekrystalizowaniu z chlorku metylenu daje 0,08 g w zasadzie czystego 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-20-keto-11 β , 17 α , 21-trójhdroksypregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazolu o temperaturze topnienia 209—213°C. Ług macierzysty po krystalizacji z chlorku metylenu poddaje się chromatografii cienkowarstwowej na silikażelu, stosując jako rozpuszczalnik eluujący mieszaninę chloroformu z metanolem w stosunku 9:1 i otrzymując dodatkowo 0,1 g 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumety-

lo-20-keto-11 β , 17 α 21-trójhdroksypregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazolu. Chlorowodorek 4-hydrazynopirydyny, stosowany jako substancja wyjściowa w przykładzie I otrzymuje się następująco. W ciągu 14 godzin w rurze bombowej pod zwiększonym ciśnieniem w temperaturze 120°C ogrzewa się mieszaninę 7,30 g 4-chloropirydyny, 8,63 g hydrazidu kwasu benzoowego i 25 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, ekstrahuje najpierw gorącym metanolem a następnie gorącą wodą, po czym ekstrakt etanolowy i wodny łączy się i odparowuje do sucha. Pozostałą substancję krystalizuje się dwukrotnie z mieszaniny jednej części metanolu z dwoma częściami octanu etylu, otrzymując 7,7 g hydrazidu kwasu N-(4-pirydylo)-benzoowego o temperaturze topnienia 225—231°C.

Mieszaninę 2,08 g hydrazidu kwasu N-(4-pirydylo)benzoowego i 15 ml 23% roztworu kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Powstałą mieszaninę oziębia się do temperatury 0°C, sączy, a przesącz odparowuje do sucha. Krystaliczny produkt przemycza się 15 ml gorącego metanolu i trzema porcjami zimnego metanolu po 10 ml każda. Krystaliczną substancję suszy się, otrzymując 1,2 g czystego chlorowodoru 4-hydrazynopirydyny o temperaturze topnienia 245—250°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych steroidów 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-20-keto-11 β , 17 α , 21-trójhdroksypregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazolu, **znamienny tym**, że 4-hydrazynopirydynę poddaje się reakcji z 2-hydroksymetyleno-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregnadien-4,6-onem-3, tworząc 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazol, który następnie hydrolizuje się kwaśnym środkiem hydrolizującym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2'-(4-pirydylo)-6, 16 α -dwumetylo-11 β -hydroksy-17, 20: 20, 21-dwu-(metylenodwuoksy)-pregna-4,6-dieno-[3,2-c]-pirazol hydrolizuje się wodnym roztworem kwasu alifatycznego.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako wodny roztwór kwasu alifatycznego stosuje się wodny roztwór kwasu mrówkowego.