

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

53885

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.III.1965 (P 108 123)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15. IX. 1967

Kl. 12 o, 25/01

MKP C 07 c 173/10

UKD

Współtwórcy wynalazku: Teresa Horawina, Edward Stochlak, Teresa Strzelecka

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pirazoli sterydowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pirazoli sterydowych o wzorze ogólnym podanym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową, acylową lub arylową, X oznacza grupę hydroksylową lub acylową, a Y oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową. Wymienione pirazole sterydowe znajdują zastosowanie jako leki anaboliczne.

Znany sposób wytwarzania pirazoli sterydowych z 3-ketosterydów składa się z trzech stadiów. Pierwsze stadium polega na działaniu na 3-ketosterydy mrówczanem etylu wobec katalizatorów alkalicznych jak wodorek sodowy, metanolan sodowy czy butanolan potasowy w środowisku bezwodnego, beztlennego rozpuszczalnika organicznego jak benzen, pirydyna i t. p. W wyniku reakcji do cząsteczki sterydu zostaje wprowadzona w położeniu 2 grupa hydroksymetylenowa, w której atom wodoru przy grupie hydroksylowej zastąpiony jest atomem sodu lub potasu. Powstały związek jest solą sodową lub potasową 2-hydroksymetyleno-3-ketosterydu. Sól tę wydziela się z organicznego środowiska reakcji dzięki jej nierozpuszczalności w tym środowisku lub dzięki rozpuszczalności w wodzie. Tak otrzymana sól, lub jej wodny roztwór, stanowi surowiec do następnego stadium procesu polegającego na uwolnieniu enolu, co odbywa się bądź przez bezpośrednie zakwaszenie roztworu wodnego soli enolu, bądź przez rozpuszczenie stałej soli w wodzie i zakwaszenie. Wolny enol po hydrolizie ekstrahuje

2

się z zawiesiny wodnej rozpuszczalnikami organicznymi. Trzecie stadium procesu polega na kondensacji otrzymanego enolu, z hydrazyną lub jej pochodną alkilową, arylową lub acylową. Hydrazyna, reagując jednocześnie z grupą ketonową w położeniu 3 i hydroksylową przy grupie metylenowej w położeniu 2, tworzy pierścień pirazolowy.

Okazało się, że uwalnianie enolu z soli metalu alkalicznego w celu dalszej jego kondensacji z hydrazyną lub jej pochodnymi jest zbędne, gdyż reakcję z hydrazyną i jej pochodnymi można przeprowadzić stosując jako substrat daną sól. Ponadto okazało się, że wychodząc z soli a nie z wolnego enolu uzyskuje się pirazole o dużej czystości i z lepszą wydajnością.

Według wynalazku wychodząc z 3-ketosterydu przeprowadza się pierwsze stadium opisanego powyżej znanego procesu w celu otrzymania i wydzielania soli metalu alkalicznego otrzymanego enolu. W tym celu na 3-ketosteryd działa się mrówczanem etylu w obecności katalizatora, takiego jak wodorek lub alkohol metalu alkalicznego w środowisku bezwodnego beztlennego rozpuszczalnika, takiego jak pirydyna lub benzen, po czym nierozpuszczalną w środowisku reakcji sól metalu alkalicznego 2-hydroksymetyleno-3-ketosterydu odsącza się. W dalszym ciągu nie wydziela się wolnego enolu, ale sól metalu alkalicznego 2-hydroksymetyleno-3-ketosterydu rozpuszcza się w etanolu i poddaje działaniu hydrazyny lub jej pochodnej alkilowej,

acylowej lub arylowej w temperaturze wrzenia roztworu. Reakcję prowadzi się w ciągu około 3 godzin, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wody. Po schłodzeniu wydziela się produkt reakcji przez odsączenie lub ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym po usunięciu etanolu pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako rozpuszczalniki reakcji kondensacji stosować można metanol, butanol i inne alkohole, a także niższe kwasy organiczne.

Produkty otrzymane w ten sposób charakteryzują się wysokim stopniem czystości, wydajność reakcji jest duża. W wyniku tak prowadzonego procesu nie tworzą się produkty uboczne, a zwłaszcza etery enoli, które powstają w sposobach znanych.

Przykład I. 1 g metylotestosteronu rozpuszczono w mieszaninie 10 ml suchej pirydyny i 5,2 ml mrówczanu etylu, po czym otrzymany roztwór dodano do suchego metanolanu sodowego otrzymanego z 0,5 g sodu i metanolu. Mieszaninę reakcyjną mieszało przez 4 godziny w temperaturze pokojowej, po czym dodano do niej 60 ml eteru etylowego, przy czym wytrąca się zawiesina. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze 0° przez 16 godzin, osad odsączono, przemyto eterem i benzenem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Otrzymaną suchą sól sodową 2-hydroksymetyleno-17-metyloandrogen-4-ol-17-onu-3 rozpuszczono w 75 ml wrzącego etanolu i do roztworu dodano 6 ml bezwodnej hydrazyny. Mieszaninę ogrzewano w ciągu 3 godzin, schłodzono do temperatury pokojowej i dodano do niej 20 ml wody. Mieszaninę z wytrąconą zawiesiną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości i odsączono osad po uprzednim pozostawieniu jej przez 18 godzin w temperaturze 5°. Osad przemyto wodą i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°. Analiza cienkowarstwowa wykazała obecność pierścienia heterocyklicznego z atomem azotu. Otrzymany w ten sposób z wydajnością 90% (3,2-c)-pirazolo-17 α -metyloandrogen-4-ol-17 β posiadał następujące dane fizykochemiczne:

$$[\alpha]_D + 103^\circ \text{ (1\% w CH}_3\text{OH)}$$

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 260 \text{ nm } E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 270$$

$$\lambda_{\text{max}}^{0,01 \text{ n HCl}} 273 \text{ nm } E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 320$$

Temperatura topnienia związku 250–252°.

Przykład II. 3 g 17 α -metylo-5 α -androgenol-17 β -onu-3 rozpuszczono w 30 ml suchej pirydyny i 16 ml mrówczanu etylu, a otrzymany roztwór dodano do suchego metanolanu sodowego otrzymanego z 1,5 g sodu i metanolu. Całość mieszało przez 4 godziny i dodano 200 ml eteru etylowego, po czym roztwór z wytrąconą zawiesiną pozostawiono w temperaturze 0° przez 2 godziny, osad odsączono, przemyto eterem i benzenem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Otrzymaną suchą sól sodową 2-hydroksymetyleno-17 α -metylo-5 α -androgenol-17 β -onu-3 rozpuszczono w 100 ml wrzącego metanolu i dodano 1,2 g fenylohydrazyny. Ogrzewanie kontynuowano w ciągu 1,5 godziny, po czym mieszaninę zagęszczono do objętości 20 ml. Z roztworu po schłodzeniu wytrącił się osad, który po odsączeniu i wysuszeniu krystalizowano z metanolu. Otrzymano 3,85 g solwatu metanolowego 17 β -hydroksy-17 α -metylo-5 α -androgeno-(3,2-c)-2'-fenylopirazolu o następujących danych fizykochemicznych:

$$\lambda_{\text{max}} 262 \text{ nm } E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 340$$

$$[\alpha]_D + 53^\circ \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}$$

Temperatura topnienia związku 94°C z rozkładem.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pirazoli sterydowych o wzorze ogólnym podanym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową, acylową lub arylową, X oznacza grupę hydroksylową lub acylową, a Y oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkynylową lub alkinylową, **znamienny tym**, że na 3-ketosteryd działa się w znany sposób mrówczanem etylu w obecności wodorku lub alkoholanu metalu alkalicznego w środowisku bezwodnego beztlenowego rozpuszczalnika, takiego jak pirydyna lub benzen, a wytworzoną sól metalu alkalicznego 2-hydroksymetyleno-3-ketosterydu nierozpuszczalną w środowisku reakcji wyodrębnia się i kondensuje w podwyższonej temperaturze w roztworze zwłaszcza alkoholowym z hydrazyną lub jej pochodną alkilową, acylową lub arylową, a otrzymany pirazol sterydowy wyosabia się i oczyszcza w znany sposób.

