

407947



F.C. 21-V-75

Nº 407.947

Int. Cl.². C07J/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, NEW
JERSEY 07065.- ESTADOS UNIDOS.-

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
2'-(4-PIRIDIL)-6,16 α -dimetil-20-oxo-
11 β , 17 α , 21-trihidroxi-pregna-4,6-dieno
[3,2-c] pirazol.

407947



1 Esta invención se refiere en general a esteroides
anti-inflamatorios tópicos. Más especialmente, se refiere a
un nuevo pirazol esteroidal, a saber el 2'-(4-piridil)-6,16 α -
dimetil-20-oxo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-4,6-dieno [3,2-c]
5 pirazol, que se caracteriza porque, cuando se administra tó-
picamente, presenta una gran potencia anti-inflamatoria lo-
cal con una acción sistémica relativamente baja.

 De acuerdo con esta invención, el intermediario 2'-(
4-piridil)-6,16 α -dimetil-11 β -hidroxi-17,20:20,21-bis(metilen-
10 dioxo)-pregna-4,6-dieno [3,2-c]pirazol se prepara llevando a
solución, preferiblemente en un alcohol acuoso como etanol
acuoso, 4-hidrazino-piridina y 2-hidroximetilen-6,16 α -dime-
til-11 β -hidroxi-17,20:20,21-bis(metilendioxo)-pregna-4,6-dien-
3-ona. La reacción se efectúa convenientemente a la temperatu-
15 ra de reflujo de la solución hidroalcohólica, en cuyas condi-
ciones la condensación para formar el pirazol esteroidal es
completa normalmente en unas 3-5 horas. El producto pirazóli-
co esteroidal es recuperado convenientemente de la mezcla de
reacción por evaporación de una parte del disolvente alcanó-
20 lico y dilución de la mezcla residual con agua, con lo que
cristaliza el pirazol esteroidal y se recupera por filtra-
ción o centrifugación. La recristalización del pirazol este-
roidal crudo así obtenido en un disolvente orgánico, como
cloruro de metileno/etanol, da 2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil-
25 11 β -hidroxi-17,20:20,21-bis(metilendioxo)-pregna-4,6-dieno

407947

4



1 [3,2-c]pirazol prácticamente puro. Este último compuesto se
hace reaccionar después con un agente hidrolizante ácido,
preferiblemente un ácido alcanico acuoso, como ácido fórmico
acuoso, hidrolizándose con ello los enlaces 17,20:20,21-
5 bis(metilendioxi). Esta reacción de hidrólisis ácida se efectúa
normalmente a una temperatura de 95-100°C, a la cual la
hidrólisis de los grupos bis(metilendioxi) es sustancialmen-
te completa en una media hora aproximadamente. El producto
de pirazol esteroidal resultante es recuperado conveniente-
10 mente enfriando la mezcla de hidrólisis y después extrayén-
dolo con un disolvente orgánico no miscible con agua, como
acetato de etilo; por evaporación de los extractos en acetato
de etilo, seguido de cromatografía en capa fina del mate-
rial crudo residual o alternativamente por recristalización
15 del material crudo en un disolvente orgánico como cloruro de
metileno, se obtiene 2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil-20-oxo-
11 β ,17 α ,21-trihidroxipregna-4,6-dieno [3,2-c]pirazol.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos de puesta
en práctica de esta invención, pero debe entenderse que estos
20 ejemplos se dan solamente con fines ilustrativos y no limita-
tivos.

EJEMPLO 1

Una solución que contiene aproximadamente 0,4 g de
hidrocloruro de 4-hidrazinopiridina disueltos en unos 12 cc
25 de una mezcla 8:2 de etanol y agua se agrega a una solución

4 7947A-4



1 que contiene dos equivalentes molares de acetato potásico
disueltos en 5 cc de agua. A la mezcla resultante se aña-
de una solución que contiene alrededor de 1 g de 2-hidroxime-
tilen-6,16 α -dimetil-11 β -hidroxi-17,20:20,21-bis(metilendio-
5 xi)-pregna-4,6-dien-3-ona disuelto en unos 25 cc de etanol
caliente. La solución resultante se calienta a la tempera-
tura de reflujo durante un periodo de 4 horas aproximadamen-
te, al cabo de las cuales se evaporan alrededor de 10 cc del
10 disolvente, con lo que se separa una materia cristalina de la
solución reaccionante. La suspensión cristalina resultante se
diluye con un volumen igual de agua y la materia insoluble se
recupera por filtración y se seca para dar alrededor de 1,3 g
de producto crudo que, por cristalización en solución de clo-
15 ruro de metileno/etanol, da alrededor de 0,7 g de 2'-(4-piri-
dil)-6,16 α -dimetil-11 β -hidroxi-17,20:20,21-bis(metilendioxi)-
pregna-4,6-dien [3,2-c]pirazol sustancialmente puro; p.f.
276-283°C. Las aguas madres de la recristalización se someten
a cromatografía en capa fina sobre gel de sílice, utilizando
20 metanol al 8 % como disolvente eluyente, para dar 0,18 g adi-
cionales de 2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil-11 β -hidroxi-17,20:
20,21-bis(metilendioxi)-pregna-4,6-dien [3,2-c]pirazol.

EJEMPLO 2

25 Se calienta a una temperatura de unos 95-98°C, du-
rante un periodo de 25 minutos aproximadamente, una solución
que contiene 0,365 g de 2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil-11 β -hi-

407947

4



1 droxi-17,20:20,21-bis(metilendioxi)-pregna-4,6-dieno [3,2-c]
pirazol disueltos en 7 ml de una mezcla 6:4 de ácido fórmico
y agua. La mezcla de reacción se enfría a unos 0°C, se
5 alcaliniza por adición de solución acuosa de hidróxido sódico
y la suspensión resultante se extrae tres veces con 7 ml
de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados en
acetato de etilo se secan sobre sulfato magnésico anhidro y
la solución de acetato de etilo seca se evapora a vacío para
10 dar alrededor de 0,375 g de sustancia cruda que, por recrista-
lización en cloruro de metileno, da alrededor de 0,08 g de
2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil-20-oxo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-
pregna-4,6-dieno [3,2-c]pirazol sustancialmente puro; p.f.
209-213°C. Las aguas madres de la recristalización en cloruro
de metileno se someten a cromatografía en capa delgada sobre
15 gel de sílice, utilizando una mezcla 9:1 de cloroformo-metanol
como disolvente eluyente, para dar 0,1 g adicionales de
2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil-20-oxo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-
pregna-4,6-dieno [3,2-c]pirazol.

El hidrocloreuro de 4-hidrazinopiridina empleado como
20 material de partida del Ejemplo 1 anterior, puede ser prepara-
do como sigue:

En una bomba tubular a presión, a una temperatura de
120°C, se calienta durante un periodo de 14 horas aproximada-
mente una mezcla de 7,30 g de 4-cloropiridina, 8,63 g de ben-
25 zoilhidrazina y 25 cc de etanol anhidro. Se enfría la mezcla

407947



1976

1 de reacción, se extrae primero con etanol caliente y después
con agua caliente y los extractos acuosos y etanólicos se
combinan y evaporan a sequedad. La materia residual se cris-
taliza dos veces en una mezcla de una parte de metanol y
5 dos partes de acetato de etilo para dar aproximadamente 7,7 g
de N-(4-piridil)benzohidrazida, p.f. 225-231°C.

Se calienta a reflujo, durante un periodo de unas
3 horas, una mezcla de 2,08 g de N-(4-piridil)benzohidrazida
y 15 cc de solución acuosa de ácido clorhídrico al 23 %. La
10 mezcla resultante se enfría a unos 0°C, se filtra y la solu-
ción filtrada se evapora a sequedad. El producto cristalino
se lava una vez con 15 cc de metanol caliente y tres veces
con 10 cc de metanol frío cada vez; después la materia cris-
talina se seca para dar alrededor de 1,2 g de hidrocloreuro de
15 4-hidrazinopiridina esencialmente puro, p.f. 245-250°C.

Pueden introducirse varios cambios y modificaciones
en la puesta en práctica de esta invención sin apartarse del
espíritu y alcance de la misma. En tanto en cuanto estos cam-
bios y modificaciones se encuentren dentro del alcance de las
20 reivindicaciones del apéndice, deben ser consideradas como
parte de la invención.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

25



1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de 2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil-20-oxo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-4,6-dieno [3,2-c] pirazol, caracterizado por poseer, por administración tópica, una gran potencia anti-inflamatoria local y una acción sistémica relativamente baja, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar 4-hidrazinopiridina con 2-hidroximetilen-6,16 α -dimetil-11 β -hidroxi-17,20:20,21-bis(metilendioxi)-pregna-4,6-dien-3-ona, formando con ello 2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil 11 β -hidroxi-17,20:20,21-bis(metilendioxi)-pregna-4,6-dieno [3,2-c] pirazol y hacer reaccionar este último compuesto con un agente hidrolizante ácido.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el agente hidrolizante ácido está formado por un ácido alcanoico acuoso.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el agente hidrolizante formado por ácido alcanoico acuoso es ácido fórmico.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 2'-(4-piridil)-6,16 α -dimetil-20-oxo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-4,6-dieno [3,2-c] pirazol.

25

N

407947



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas me-
canografiadas.

5

Madrid, 25 de Octubre de 1.972.

BERNARDO UNGRA

p.p.

10

15

20

25