



144209

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE QUETONAS ANULARES DE LA SERIE DE CICLOPENTANOPOLIHIDROFENANTRENA SATURADA O NO SATURADA", a favor de la razón social suiza "Sociedad para la Industria Química en Basilea", domiciliada en Basilea (Suiza).

-----ooOoo-----

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Se ha descubierto que pueden obtenerse quetonas anulares de la serie de ciclopentanopolihidrofenantrena saturada o no saturada cuando en derivados de esta serie, que en cadenas laterales contienen en la posición  $\alpha$ . $\beta$  respectivamente  $\beta$ .  $\gamma$  con relación al núcleo varias combinaciones de carbono-carbono, se transforman en grupos quetónicos, grupos de carbonol anulares libres secundarios, en caso dado después de la reducción de combinaciones triples presentes en combinaciones dobles, por tratamiento con medios de oxidación o de deshidratación, en caso dado bajo protección pasajera de
- 10.



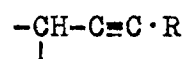
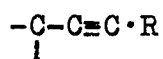
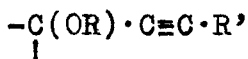
combinaciones dobles anulares presentes.

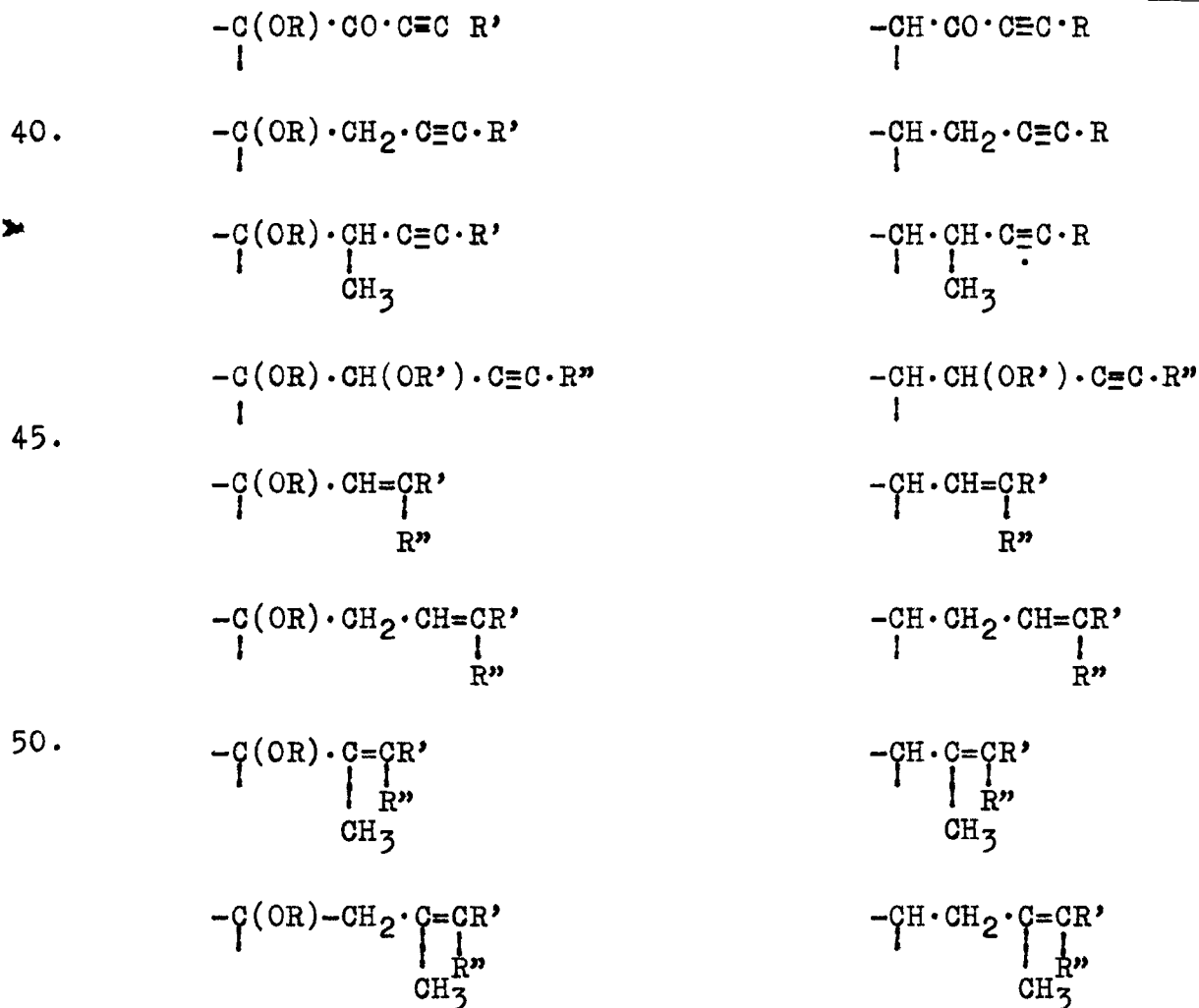
Cuando hayan de reducirse combinaciones de acetileno en combinaciones de etileno presentes en las cadenas laterales, se dejan accionar sobre las materias de partida por ejemplo

- 15. metales como metales alcalinos o zinc, en ácidos, como ácido acético, en alcoholes o éteres húmedos, además amalgamas como amalgamas alcalinas. La Reducción también puede ser llevada a cabo por vía electrolítica, o con hidrógeno excitado catalíticamente, por ejemplo en presencia de níquel,
- 20. cobalto, cobre, hierro, platino, paladio, sales crómicas y análogos.

Es evidente que las materias de partida, además de los grupos hidroxílicos en anillos, también pueden contener tales en cadenas laterales, así como otros sustitutos, como

- 25. por ejemplo grupos hidroxílicos primarios y terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos amino o hidrocarburos, además átomos de halógeno, grupos quetónicos y sus derivados enólicos, o grupos hidroxílicos secundarios sustituidos. Como materias de partida se citan especialmente, por ejemplo
- 30. compuestos saturados o no saturados, en la estructura anular hidroxilados en la 3, 11, 12- y/o 17-posición o también parcialmente sustituidos con grupos aciloxilos, alcoxilos, quetónicos, halogenados o similarmente sustituidos del etiolano, pregnano, oestrano, hidroestrano, o derivados de sus isómeros, que en cualquier posición de su estructura anular, cuádruple, verbigracia en la 17- o 3-posición, presentan por ejemplo las cadenas laterales siguientes:
- 35.





55. En ellas, R, R' y R'' representan hidrógeno, radicales de hidrocarburos y también de ácidos sustituidos y no sustituidos.

60. La oxidación de los grupos libres de carbinol anular en grupos quetónicos anulares puede tener lugar con medios de oxidación notoriamente servibles para esta reacción, verbigracia con ácido crómico y vinagre al hielo, con permanganato y análogos. En lugar de medios de oxidación propiamente dichos, también pueden ser empleados medios de deshidratación, como por ejemplo, compuestos carbonílicos (verbigracia quetonas, como acetona, ciclohexanona) en presencia de alcoholatos metálicos (p. ej. butilatos de aluminio, propilatos de aluminio, alcoholatos de magnesia halogenada), metales u óxidos de metales del grupo del cobre, del hierro o del pla-

65.



70. tino, en caso dado bajo presión reducida en presencia de gases inertes y/o en combinación con absorbedores de hidrógeno.
75. Se ha encontrado, que de modo sorprendente es completamente supérflua una protección de las combinaciones múltiples de carbono-carbono en las cadenas laterales bajo las condiciones suaves conocidas para tales oxidaciones. En el caso de partir de compuestos saturados anularmente, es por tanto supérflua toda protección; al emplear compuestos no saturados anularmente frecuentemente es conveniente proteger pasajeramente los compuestos dobles de núcleo siempre que por la estabilidad especial de la agrupación atónica correspondiente, p.ej. de una quetona  $\alpha.\beta$ -no saturada, no resulta supérflua tal protección, y siempre que no se empleen métodos de oxidación especiales (p.ej. sales de mercurio; formaldehído y bases terciarias) y en este caso, métodos de deshidratación. En la mayoría de los casos, esta protección es conseguida por adición de halógeno, respectivamente de hidrógeno halogenado. Para ello sin más ni más es factible saturar tan sólo el núcleo con halógeno o hidrógeno halogenado. Después de la oxidación, con objeto de restablecer los compuestos dobles, se dejan reaccionar medios que ceden halógeno respectivamente hidrógeno halogenado, como por ejemplo polvo de zinc o ácido acético, polvo de zinc y alcoholes o yoduro alcalino y benzol por una parte, y bases terciarias como piridina, dimetilánilina, álcalis o sales de ácidos orgánicos por otra parte. Cuando el compuesto doble se halla en  $\beta.\gamma$ -posición con relación a un grupo quetónico de producción nueva, pueden ser obtenidas por cesión de halógeno en solución neutra, por ejemplo con polvo de zinc en alcoholes,  $\beta.\gamma$ -quetonas primeramente no saturadas. Estas pueden ser transformadas ulteriormente por medios áci-
- 80.
- 85.
- 90.
- 95.



100. dos o básicos, igualmente en  $\alpha$ .  $\beta$ -quetonas no saturadas.

Los productos del procedimiento, las quetonas anulares de la serie de ciclopentanopolihidrofenantrena saturada y no saturada con cadenas laterales no saturadas, son compuestos terapéuticamente valiosos, o pueden ser transformados en tales.

105.

Ejemplo 1.

0,5 partes de  $\triangle^{5,6}$ -17-etinil-androstendiol-(3,17) se disuelven en 10 partes de acetona seca y se mezclan con una solución de 1 parte de butilato de aluminio terciario

110.

con 40 partes de toluol absoluto y se hierve durante 21 horas bajo reflujo. Después de enfriamiento se diluye con 100 partes de éter, se lava la solución con ácido mineral diluido y agua, se la seca y se evapora el medio de disolución. De este modo se obtiene  $\triangle^{4,5}$ -17-etinil-androsteno-3-on-

115.

17-ol de F. 270-272°, que puede ser recristalizado de éster acético.

Ejemplo 2.

3,14 partes de  $\triangle^{5,6}$ -17-etinil-androstendiol-(3,17) de F. 240-242° se disuelven en 100 partes de alcohol etílico al 95%, y después de añadir 2,5 partes de un catalizador de níquel preparado según Raney con hidrógeno a temperatura normal, se sacude hasta admitir 1 mol. de hidrógeno. La solución es filtrada y evaporada en vacío para su secado. De este modo se obtiene  $\triangle^{5,6}$ -17-etenil-androstendiol -(3,17)

120.

de F. 183-184° en forma de agujas brillantes, que pueden ser recristalizadas de metanol etéreo o hexano etéreo. Cuando se parte del derivado de 3-acetoxi, se obtiene el correspondiente 3-acetato de F. 160-161°, que se obtiene también por acetilado de  $\triangle^{5,6}$ -17-etenil-androstandiol-(3,17),

125.



130. verbigracia mediante anhídrido acético en presencia de pirimidina a temperatura normal.

2 partes de  $\triangle$  <sup>5,6</sup>-17-etenil-androstendiol-(3,17) se disuelven en 100 partes de acetona seca, se mezclan con una solución de 4 partes de butilato de aluminio terciario en

135. 100 partes de benzol seco y se hierven en el reflujo durante unas 20 horas. Después del enfriamiento, la acetona se elimina en el vacío, el residuo se mezcla con éter, lavándose repetidas veces esta solución con ácido diluido y agua, secándola y evaporando el medio de disolución. El radical se purifica por adsorción, por ejemplo en óxido de aluminio, y por eliminación mediante una mezcla de éter y benzol. De este modo se obtiene un 17-etenil-testosterona, que cristaliza de éter pentano en agujas de F. 139-140°.

140. En lugar de  $\triangle$  <sup>5,6</sup>-17-etenil-respectivamente -etenil-androstendiolas, también pueden ser empleados sus 17-monoésteres, por ejemplo acetatos, propionatos, benzoatos, que son fácilmente obtenibles por saponificación parcial de los 3,17-diésteres. De este modo se obtienen los ésteres correspondientes de la 17-etenil-testosterona.

145. Ejemplo 3.

3,14 partes de  $\triangle$  <sup>5,6</sup>-17-etenil-androstendiol-(3,17) de F. 240-242° se disuelven en 150 partes de vinagre al hielo, se mezclan con 1,6 partes de bromo (1 mol.) y a continuación con una solución de 1 parte de trióxido de cromo en 10 partes de ácido acético al 90%. Se deja reposar durante 16 horas a temperatura normal, se añaden luego 10 partes de polvo de zinc y se calienta durante 20 minutos en el baño de agua. La solución es filtrada y vertida en agua. La  $\triangle$  <sup>4,5</sup>-17-etenil-testosterona precipitada es purificada por sublima-

150. 155.



160. ción en el vacío elevado.

Cuando en lugar de etinil-androstendiol se parte del correspondiente  $\triangle$  5,6-17-etinil-androstandiol, respectivamente de sus isómeros estéreos, se puede obtener de modo análogo la  $\triangle$  4,5-17-etinil-dihidrottestosterona, respectivamente sus isómeros estéreos. Sin embargo, en este caso no se practica ninguna bromificación.

165.

En lugar de efectuar la transformación con ácido crómico en vinagre al hielo, el etinil-androstendiol también puede ser transformado en etinil-dihidro-testosterona por deshidratación, por ejemplo con polvo de cobre, en el vacío.

170.

Ejemplo 4.

3 partes de  $\triangle$  5,6-17-etenil-androstendiol-(3,17)

[Obtenido según descrito en el ejemplo 2] se disuelven en 150 partes de vinagre al hielo y luego se mezcla con 1,6 partes de bromo (1 mol.) y una solución de 1 parte de trióxido de cromo en 10 partes de ácido acético al 90%. Luego se deja reposar durante la noche a temperatura normal, se añaden 10 partes de polvo de zinc y se calienta durante 20 minutos a 80°. La solución es separada por aspiración, siendo precipitado el líquido filtrado con agua. La  $\triangle$  4,5-17-etenil-testosterona cruda así obtenida, se purifica del modo indicado en el ejemplo 2.

175.

180.

Cuando la desbromización es efectuada por cocción con polvo de zinc y metanol, se puede obtener el  $\triangle$  5,6-17-etenil-testosterona, que por medio de ácido clorhídrico alcohólico fácilmente puede ser transformado en el compuesto de  $\triangle$  4,5.

185.

N O T A

Es objeto de esta patente de invención que se solicita



190. "Procedimiento para la obtención de quetonas anulares de la serie de ciclopentanopolihidrofenantrena saturada o no saturada", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes, que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva:

195. 1.-Procedimiento para la obtención de quetonas anulares de la serie de ciclopentanopolihidrofenantrena saturada o no saturada, caracterizado en que en derivados de esta serie que en cadenas laterales contienen en la  $\alpha$ .  $\beta$ -respectivamente  $\beta$ .  $\gamma$ -posición con relación al núcleo múltiples

200. combinaciones de carbono-carbono, se transforman en grupos quetónicos grupos de carbinol anulares secundarios libres, en caso dado después de la reducción de combinaciones triples presentes en combinaciones dobles por tratamiento con medios de oxidación o de deshidratación, en caso dado bajo

205. protección pasajera de combinaciones dobles anulares presentes.

2.- Procedimiento para la obtención de quetonas anulares de la serie de ciclopentanopolihidrofenantrena saturada o no saturada.

La presente memoria consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, a 28 de Junio de 1938.

SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA

p. a.

JAIME ISERN

D. B.