

1 53531

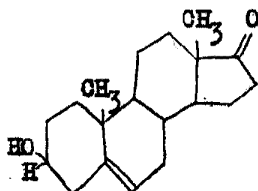


SE/-

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invención por veinte años por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANDROSTENOL-(17)-ONAS-(3) Y DERIVADOS DE LAS MISMAS", a favor de la r.s. Schering A.G., residente en Berlin (Alemania) Mullerstrasse 170/172.-

En el campo de las hormonas sexuales masculinas se conoce ya una androstenolona, que se debe designar como androstenol-(3)-ona-(17) y a la que corresponde la siguiente fórmula de constitución:



Ahora bien se ha descubierto un procedimiento que permite
5 preparar alcoholes cetónicos, los androstenol-(17)-onas-(3) o sus derivados, de constitución análoga a esta androstenol-(3)-ona(17) conocida, en los que el grupo hidróxilo está sustituido en el átomo de carbono 17 por un sustituyente, por ejemplo sus esteres, éteres o similares.

153531

- 2. -



El procedimiento para preparar estos nuevos alcoholes cetónicos o sus derivados consiste según el presente invento en someter a un tratamiento oxidante los androstenodiolos-(3,17), preferentemente protegiendo el grupo hidróxilo en el átomo de carbono 17 y dado el caso protegiendo intermediariamente el doble enlace del anillo. En este tratamiento el grupo secundario alcohólico libre en el átomo de carbono 3 se convierte en el grupo cetónico.

Como oxidantes adecuados pueden emplearse por ejemplo el anhídrido del ácido crómico, los cromatos en disolución ácida, los permanganatos y similares; como disolventes pueden emplearse ácido acético cristalizante o mezclas del mismo con disolventes orgánicos adecuados, como benzol, tetracloruro de carbono o medios análogos.

La protección del grupo hidróxilo en el átomo de carbono 17 se efectuará preferentemente por esterificación, pero también puede efectuarse por eterización o conversión en los correspondientes derivados halogenados o similares; la protección intermedia del doble enlace en el material de partida durante el tratamiento oxidante puede realizarse por incorporación de halógenos o halogenhídricos. La separación del halógeno para introducir de nuevo el doble enlace en el producto de oxidación se efectúa por ejemplo por tratamiento del cuerpo dihalogenado con polvo de zinc o yoduro de sodio o similares y la separación del halogenhídrico puede realizarse mediante lejía de potasa caustica metilalcohólica, con piridina o similares.

Si se quiere convertir en el grupo hidróxilo libre el grupo hidróxilo protegido antes de la actuación del oxidante en el átomo de carbono 17, se utilizan para esto los métodos conocidos según la clase del grupo sustituido; en el caso de la esterificación y eterización se somete el derivado a una saponificación o a una hidrólisis, mientras que en el caso de que el grupo hidróxilo en el átomo de carbono 17 se haya sustituido por halógeno, el derivado halogenado después de la oxidación o se convierte directamente en el alcohol



libre o mediante reacción con sales de ácidos oxycarbónicos o sulfónicos, por ejemplo calentando con acetato de plata o similares, se transforma en los esteres correspondientes y estos últimos se someten luego a una saponificación.

5 La separación y el aislamiento de los diversos productos puede realizarse por ejemplo mediante extracción de las mezclas de la reacción con disolventes adecuados y evaporación de estos últimos o por precipitación de las combinaciones formadas de sus disoluciones con auxilio de agua o disolventes orgánicos, en los que sean insolubles, 10 mientras que los productos secundarios y las impurezas permanezcan disueltas en ellos, o también formando productos de condensación insolubles o difícilmente solubles, por ejemplo con auxilio de reactivos cetónicos. Los productos del procedimiento permiten purificarse más por cristalización fraccionada, destilación, sublimación o similares. 15

Las androstenol-(17)-onas-(3) obtenibles según el invento se distinguen por su actividad fisiológica en el ensayo de la cresta de gallo o de las vesículas espermáticas. Así por ejemplo la androstenol-(17)-ona-(3) de punto de fusión 151° (sin corregir), según se la 20 obtiene cuando se emplea como material de partida para el presente procedimiento el monoacetato-(17) de androstenodiol con punto de fusión de 144-146° (sin corregir) derivado del androstenodiol-(3,17) que funde a 177-178° (sin corregir), posee la actividad sorprendentemente elevada de 10-20 γ por unidad de capón, mientras que a la 25 androstenol-(3)-ona-(17) conocida sólo se le asigna una actividad de unos 600 γ por unidad de capón. También los derivados de las androstenol-(17)-onas-(3) preparables según el invento, en las que el grupo hidróxilo en el átomo de carbono 17 está reemplazado por un sustituyente, por ejemplo sus esteres, éteres o similares, o son 30 ya de por sí activos o permiten convertirse en sustancias activas muy valiosas. Tales derivados 17 pueden obtenerse directamente en



el decurso del proceso escogiendo convenientemente los derivados como materiales de partida; aunque también los alcoholes cetónicos libres preparados por este procedimiento pueden convertirse por esterificación, eterización, o similares en tales derivados, en los que el grupo hidróxilo en el átomo de carbono 17 esté reemplazado por un sustituyente.

En lugar de partir directamente del derivado benzoil-17 del androstenodiol-(3,17) antes mencionado que funde a 177-178° se puede por ejemplo para obtener el derivado benzoil-17 de la androstenodiol-(17)-ona-(3) que funde a 151° proceder de modo que la androstenol-(17)-ona-(3) libre se benzoile posteriormente. El derivado benzoil-17 así obtenido de la androstenol-(17)-ona-(3) se distingue del alcohol cetónico libre por una acción pretraída.

También puede realizarse convenientemente una permutación del sustituyente primitivo del grupo hidróxilo del átomo de carbono 17 por otro sustituyente,

EJEMPLO 1

84,7 mg de monoacetato de androstenodiol-17 (punto de fusión 144-146°) se disuelven en 15 cm³ de ácido acético cristalizabile, se broman con 42,8 mg de bromo en 1,4 cm³ de ácido acético cristalizabile, se tratañ con 26,8 mg de anhídrido del ácido crómico en 11 cm³ de ácido acético cristalizabile y se deja reposar 15 horas. Después se vertió en agua y se separó por éter. El éter se lavó después con lejía de sosa caústica 2n, ácido clorhídrico diluido y agua, se secó y se destiló a la temperatura del local.

El residuo se lavó en 50 cm³ de metanol, se trató con 250 mg de yoduro de sodio en 50 cm³ de metanol, se calentó durante 1 1/2 hora a 35° y después se hirvió durante 3/4 horas. La disolución caliente se vertió luego en otra disolución que contenía 0,5 g de sulfito sódico en 300 cm³ de agua y se recogio con éter. El éter se lavó, secó y destiló. En la destilación del residuo a vacío elevado a



130-140° se obtuvo un destilado que cristalizó en agujas. Después de recristalizar en metanol diluido se obtuvo un producto de punto de fusión 125-128°, y empleando alcohol etílico diluido como disolvente se obtuvo un producto de punto de fusión 134-135°.

5 De este acetato se obtuvo por saponificación en forma de agujas apretadas, un alcohol cetónico de punto de fusión 151° (sin corregir), que poseía una rotación óptica $[\alpha]_D^{18} = +109^\circ$ y después del tratamiento con hidroxilamina dió una oxima con punto de fusión 221°. El alcohol cetónico de punto de fusión 151° (sin corregir) se
10 mostró ya activo con 10-20 γ por unidad de capón; parece ser idéntico a la hormona masculina aislada de los testículos del toro por K. David, E. Dingemans, J. Freud y E. Laqueur (véase Revista de Química Fisiológica, 233, 281 (A.35)).

EJEMPLO 2.

15 103 mg de monoacetato-17 de androstenodiol (punto de fusión 144-146°) se disolvieron en 15 cm³ de ácido acético cristalizante, se bromaron con 50 mg de bromo en 1,6 cm³ de ácido acético cristalizante, se trataron con 31 mg de anhídrido del ácido crómico y se dejaron
20 reposar durante 15 horas. Después se vertió en agua y se separó con éter. La disolución etérea se lavó sucesivamente con lejía de sosa caústica 1n, ácido clorhídrico diluido y agua, se seco sobre sulfato sódico y se destiló.

El residuo se disolvió en 20 cm³ de ácido acético cristalizante y en porciones se trató moviendo con un gramo de polvo de zinc, después se calentó durante 10 minutos al baño maría hirviente y por
25 aspiración se separó del polvo de zinc. Este volvió a lavarse otra vez con ácido acético cristalizante y tres veces con éter. Los filtrados reunidos se vertieron en agua y se separaron con éter. El éter se lavó sucesivamente con lejía de sosa caústica 1n, ácido clorhídrico diluido y agua, se secó y se destiló. Quedó un aceite amarillo
30

1 53531 - 6. -



5 claro que se destiló a 120° a vacío elevado. Este aceite se recristalizó dos veces en acetona diluida y proporcionó agujas con punto de fusión de 131° y otras con punto de fusión de 135-136°. Por saponificación puede de éste obtenerse el mismo alcohol cetónico de punto de fusión 151° (sin corregir), que se ha descrito en el ejemplo 1. Haciendo reaccionar este alcohol cetónico con cloruro de benzoilo se obtuvo el éster correspondiente del ácido benzoico-17.

1 53531

N O T A.-
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Un procedimiento para la obtención de androstenol-(17)-onas-(3) o sus derivados, en los que el grupo hidroxilo está sustituido en el carbono 17, caracterizado porque androstenodiones-(3,17) o sus derivados, en los que el grupo hidroxilo está reemplazado en el carbono 17 por un sustituyente, se someten a la acción de medios oxidantes, que pueden transformar los grupos alcohólicos secundarios en grupos cetónicos.

10 2.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque empleando los dioles libres como materiales de partida se convierten los alcoholes cetónicos obtenidos en derivados, en los que el grupo hidroxilo está reemplazado en el átomo de carbono 17 por un sustituyente.

15 3.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizada porque empleando los dioles libres como materiales de partida, se convierten los alcoholes cetónicos obtenidos en sus ésteres 17.

20 4.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 3, caracterizada porque los alcoholes cetónicos obtenidos según el invento se convierten en sus ésteres 17 del ácido benzoico.

25 5.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque empleando como materiales de partida derivados de los dioles en los que el grupo hidroxilo está reemplazado en el carbono 17 por un sustituyente, los derivados 17 de los alcoholes cetónicos, obtenidos por el método reivindicado se convierten en los alcoholes cetónicos libres.

1 53531

2.-

6.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque como materiales de partida se emplean los derivados de los dioles en los que el grupo hidroxilo está benzoilado en el átomo de carbono 17.

5 7.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en los puntos 1 a 6, caracterizada porque como oxidantes se emplean combinaciones adecuadas del cromo exavalente.

10 8.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en los puntos 1 a 7, caracterizado porque el doble enlace carbono-carbono se protege en el material de partida de forma intermedia antes de la actuación del oxidante.

15 9.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 8, caracterizada porque el doble enlace carbono-carbono se protege intermediariamente por fijación de bromo antes de actuar el oxidante.

10.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en el punto 8, caracterizada porque el doble enlace carbono-carbono se protege intermediariamente por fijación de halogenhidrico antes de la actuación del oxidante.

20 11.- Una forma de ejecución del procedimiento reivindicado en los puntos 1 a 10, caracterizada porque la separación de los productos de reacción a modo de cetonas respecto a las impurezas y productos secundarios se realizan mediante reacción con sustancias que pueden formar con productos análogos a las cetonas productos de condensación insolubles o difícilmente solubles, por ejemplo con auxilio de reactivos cetónicos.

25 21.- Procedimiento para la obtención de androstenol-(17)-onas-(3) y derivados de las mismas.- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

30 Consta esta descripción de hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 de Junio de 1941.

153531

[Handwritten signature]