

180809

1^{er} CERTIFICADO DE ADICION
=====

CIBA. Case 1842/2
=====

180809



M E M O R I A D E S C R I P T I V A

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
nº 147.564 concedida en 20 de febrero de 1941, por
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANDROSTANOLONAS
"SUSTITUIDAS EN 17 POSICION, SATURADAS O NO SATURADAS ,
"Y SUS DERIVADOS".

Solicitantes:

=====
C I B A, Société Anonyme,
domiciliada en BASILEA, Suiza.
=====

- Se sabe que se puede llegar a las androstanolo-
nas, sustituidas en posición "17" , saturadas o no satura-
das, y sus derivados con un grupo cetónico en posición "3"
si se tratan los correspondientes 3,17-dioxi-compuestos
5. con oxidantes. Pero, una tal oxidación en fase última
resultó en varios casos desfavorable. Luego, a base de
la patente principal n  147.564 se ha descubierto que se
pueden evitar estos inconvenientes, haciendo reaccionar
sobre 3-enolatos, respectivamente 3-acetales, de
10. androstandiones saturados y no saturados, compuestos



80809

organometálicos, por ejemplo compuestos Grignard o acetilenidas, y tratando eventualmente los derivados así obtenidos con agentes hidrolizadores.

- Ahora bien, ulteriores ensayos han demostrado
15. que resulta ventajoso, emplear en este último procedimiento, en lugar de enolatos o acetales, los correspondientes tioderivados, los tio-enolatos o tio-acetales (mercaptoles). Hemos pues observado, que, el desdoblamiento que se presenta aunque solo en una medida reducida, en el enlace
20. enólico o acetálico, por compuestos metalorgánicos, podrá evitarse prácticamente por completo si se utilizan tioderivados.

- Podrán emplearse como materias primas, los tiocompuestos derivados de diones androsténicos o
25. androstánicos, respectivamente sus derivados, es decir, tio-enoléteres o mercaptoles, que pueden contener radicales alquílicos, como metilo o etilo; alquileno, como etileno o trimetileno, pero también radicales ciclo-
30. alquílicos, aralquílicos o arílicos, por ejemplo, un radical bencílico. La preparación de las materias primas, partiendo de las cetonas libres, se realiza en una forma de por sí conocida, por ejemplo, mediante reacción de los correspondientes mercaptanos, en presencia de agentes ácidos, anhídros.

35. Son compuestos organometálicos adecuados, por ejemplo, sales alcalinas o de metales pesados del acetileno o de sus derivados mono-sustituídos; compuestos arilo, aralquilo y alquilo-alcalinos; compuestos magnesio-orgánicos, tales como halogenuros metilo, etilo,
40. alílico, aralquilo o arilomagnésicos; halogenuros acetilenomagnésicos; además compuestos cincalquílicos, etc.

- 3 180809



- Los tióderivados que se forman en primer lugar, permiten eventualmente su desdoblamiento, obteniendo las cetonas libres en forma de por sí conocida, por ejemplo, mediante ácidos minerales, anhídridos de ácidos, carbonato de cadmio y sales de mercurio y análogos.

EJEMPLO 1.

- 2.9 gramos del éter 3-etílico de Δ^4 -androsteno-3,17-dión (obtenido por ejemplo mediante calentamiento de una mezcla de androstenodión y mercaptano acetílico, en presencia de ácido p-toluolsulfónico, eliminación por destilación del agua que se forma durante la reacción, con benzol en concepto de mezcla azeotrópica, extracción con éter, agitando con potasa acuosa, disolviendo después con lejía diluida, secando y evaporando, 50. recristalizando en una mezcla de éter-pentano), se disuelven en 50 cm. cúb. de éter. A todo esto se adiciona una solución de bromuro acetileno-monomagnésico en éter, obtenida mediante introducción de acetileno en una 55. solución de 15. grs. de bromuro acetilomagnésico, y se hierve durante bastante tiempo. Una vez terminada la reacción, se enfria la mezcla fuertemente y se eliminan mediante filtración los compuestos bimoleculares de difícil disolución así formados. Luego se agrega 60. al producto de filtración una solución acuosa de cloruro amónico, se separa la capa etérica, se seca y se evapora. Se obtiene como residuo el éter tio-enólico 3-etílico del 17-etinilo-testoesteron que permite, mediante desdoblamiento ácido, por ejemplo, 65. mediante ácidos minerales, su transformación en el conocido 17-etinilo-testoesteron. 70.



EJEMPLO 2.

- A una solución etérica de 3'6 grs de bromuro metilomagnésico se adiciona, gota a gota, una
75. solución de 2'9 grs. de androstenodión-3-etileno-mercaptopol en toluol. (El mercaptopol se podrá preparar por ejemplo mediante reposo de androstenodión y etilenomercaptano en presencia de clorhídrico seco, diluyendo la mezcla de reacción con mucho éter, tratando la solución con
80. solución acuosa de potasa en presencia de hielo y luego con lejía diluida y hielo, secando la solución etérica con sulfato sódico, evaporando, procediendo a la cromatografía del residuo sobre óxido de aluminio y recristalizando en éter). Después se hierve durante algun tiempo y se
85. elabora a continuación tal como se describe en el ejemplo 1. De esta manera se obtiene el 3-etilenomercaptopol del 17-metilotestoesteron. Con objeto de desdoblar el radical de mercaptopol, se disuelve 0'1 gr. del mercaptopol en 20 cm.cúb. de acetona, se agrega la
90. solución de 0'3 grs. de sublimado en 200 cm.cúb. de acetona, así como 0'5 grs. de carbonato de cadmio recién precipitado y se hierve al reflujo durante 3 - 4 horas. A continuación se filtra, se acaba de lavar con acetona, se evapora el producto de filtración en el vacío; se
95. **agrega agua** y se extrae con éter. Con objeto de eliminar el sublimado que pasa con la solución etérica, se lava varias veces con sosa y luego con agua. Después de secar y evaporar se obtiene el 17-metilotestoesteron libre.
100. De una manera análoga se obtiene, por ejemplo, también el 17-metilo-dihidro-testoesteron, pudiendo en este caso partir, en lugar del acetileno-mercaptopol, por



ejemplo, tambien de otros polimetileno-mercaptoles,
o de dietilo o dimetilo-mercaptol. De las lejias madres
105. se pueden separar en cada caso tambien reducidas canti-
dades de los alcoholes epimeros en posición "17".

EJEMPLO 3.

2'4 grs. de potasio se disuelven en 50
cm.cúb. de hidrato amilénico, se adiciona una solución
110. benzólica de 2'6 grs. de éter androstenodiól-3-etilo-
tioenólico y se introduce acetileno, refrigerando al
mismo tiempo. Una vez terminada la reacción, se elabora
la solución reactiva en forma usual. Se obtiene el
éter 3-etilo-tioenólico del 17-etinilo-testoesteron.

115. Mediante desdoblamiento del enlace de mercaptól en forma
de por sí conocida, se puede obtener así el conocido
17-etinilo-testoesteron.

En lugar de emplear potasio en presencia de
hidrato amilénico, se puede realizar la condensación,
120. por ejemplo, tambien mediante metal alcalino disuelto
en amoniaco líquido.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,
125. debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle,
en cuanto no altere su principio fundamental. Tambien se
hace constar que dicho invento corresponde a una patente
de Adición suiza nº 61813 de fecha 16 de enero de 1941,
130. asociándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden
los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que
constituye la esencia del referido invento y por lo que
se solicita 1^{er} Certificado de Adición en España:

- 180809



135. "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 147.564 concedida en 20 de febrero de 1941, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANDROSTANOLONAS SUSTITUIDAS EN 17 POSICION, SATURADAS O NO SATURADAS, Y SUS DERIVADOS"; caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:

140. 1º.= Mejoras introducidas en el procedimiento para la obtención de androstanolonas sustituidas en 17 posición, saturadas o no saturadas, y sus derivados, caracterizadas porque, modificando el procedimiento de la citada patente principal nº 147.564, se emplean como materias primas los 3-tioderivados de androstandiones, saturados o no saturados, desdoblando eventualmente los derivados obtenidos por la reacción de los compuestos organometálicos.

150. 2º.= Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 147.564 concedida en 20 de febrero de 1941, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANDROSTANOLONAS SUSTITUIDAS EN 17 POSICION, SATURADAS O NO SATURADAS, Y SUS DERIVADOS"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que
155. consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 de diciembre de 1947.

C I B A, Société Anonyme

Por Poder de J. GOMEZ