



11 JUN

PATENTE DE INVENCION

=====

CIBA. Case 2859.

=====

203940

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos
"no-saturados de la serie androstánica".

=====

SOLICITANTE: C I B A, Sociéte Anonyme, domiciliada en
BASILEA, Suiza.

=====

Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de compuestos de la serie androstánica, de no-saturación sencilla en el núcleo y conteniendo el doble enlace en posición 7,8.

5. Los nuevos productos según este procedimiento tienen gran importancia, porque encuentran aplicación en concepto de materias primas para la obtención de 11-ceto-compuestos de la serie androstánica, pudiéndose transformar estos últimos en cortisona (Δ^4 -3,11,20-trioxo-17 α -21-dioxi-pregнено).
10. Ya se conocen varios procedimientos para obtener



15. compuestos de la serie esteroide, de sencilla no-saturación en el núcleo y conteniendo el enlace doble en posición 7,8. Así, por ejemplo, se ha podido obtener la γ -colesterina mediante transformación de la 7-oxi-dihidro-colesterina, preparada a partir de coles-terina, en el 7-tosilato y subsiguiente desdoblamiento del grupo tosilestérico. Pero, dichos métodos conocidos solo permiten su realización en la serie androstánica con malos rendimientos, o bien no permiten su aplicación de ninguna manera. Particularmente no resulta posible la simple obtención de 7-tosilatos a partir de 7-oxi-compuestos de la serie androstánica.

25. Ahora bien; hemos descubierto que se puede llegar con excelente rendimiento, a los compuestos no-saturados de la serie androstánica, si se tratan los ésteres de ácidos sulfónicos alifáticos y 7-oxi-compuestos de la serie androstánica, saturados en el núcleo, con agentes susceptibles de desdoblar un oxi-grupo, esterificado, formando un enlace doble.

30. Los ésteres de ácidos sulfónicos alifáticos empleados en concepto de materias primas, tales como de ácidos alcanosulfónicos, por ejemplo del ácido metano, etano o propanosulfónico, y de compuestos 7-oxi-androstánicos, pueden estar todavía más sustituidos en el núcleo, por ejemplo en posición 3,5,12,14,16,17 y/o 17. En especial muestran por ejemplo en posición 3 y 17 un grupo oxi u oxo libre, o bien funcionalmente conjugado.

35. Pero, también pueden estar sustituidos en posición 17 por un grupo carboxílico libre o funcionalmente conjugado, por ejemplo, por un grupo carboxílico esterificado, un grupo de amida de ácido o un grupo nitrilo, Particular importancia tienen los 3,17-diaciloxi-7-oxi-androstanos, por ejemplo 3,17-diacetoxi y 3,17-dipropioniloxi, ó 3,17-dibenzoiloxi-7-oxi-androstanos; 3,17-dioxo-7-oxi-androstanos;

40.

11 JUN. 1950



203940

asimismo los ácidos 3-aciloxi-7-oxi-etiolánicos: por ejemplo, los ácidos 3-acetoxi, 3-propioniloxi o 3-benzoiloxi-7-oxi-etiolánicos; ácidos 3-ceto-7-oxi-etiolánicos y sus ésteres.

45. En el sentido de lo expuesto, se entienden por compuestos de la serie androstánica también cualesquiera estereoisómeros, productos de ampliación o reducción del anillo, por ejemplo D-homo-compuestos, y derivados con anillos adicionales, tales como 1-compuestos, respectivamente 3,5-ciclo-derivados.
50. El desdoblamiento, según el procedimiento, del 7-oxi-grupo esterificado con un ácido sulfónico alifático, puede efectuarse mediante tratamiento con agentes alcalinos, tales como alcalis, álcalis-térreos, carbonatos, sales carboxílicas, bases orgánicas, por ejemplo con piridina, colidina, dimetil-~~adilina~~ o piperidina.
55. Se pueden preparar ventajosamente los ésteres empleados en concepto de materias primas, de la siguiente manera: se oxida un compuesto Δ^5 -androsténico con cromato terc.butílico, se satura con hidrógeno el enlace doble en el Δ^5 -7-ceto-androsteno así formado, ventajosamente mediante hidrógeno activado catalíticamente, en presencia de un disolvente orgánico neutro, tal como por ejemplo éster etílico del ácido acético; se reduce el 7-ceto-androstano obteniendo el 7-oxi-androstano, y se esterifica este último compuesto con el ácido sulfónico alifático. Por otro lado, se pueden obtener también materias primas correspondientes mediante separación de la cadena lateral de ácidos cólicos con 7-oxi-grupos, por ejemplo del ácido cólico, hasta la serie androstánica, y transformación parcial en el éster
- 60.
- 65.
- 70.



11 JUN 1960

203940

del ácido 7-sulfónico.

En el siguiente ejemplo se describe la invención más detalladamente, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la relación existente entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

75.

E J E M P L O

Una solución compuesta de 8.57 partes en peso de 3 β , 17 β -diacetoxi-7 α -mesiloxi-androstano en 29 partes vol. de piridina y 29 partes vol. de toluol, se hierven al reflujo durante 16 horas. Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción con éter, se lava con ácido clorhídrico y agua, se seca y se evapora en el vacío. El residuo cristalino así obtenido representa el Δ^7 -3 β -17 β -diacetoxi-androsteno que, después de redisolverlo en metanol, funde a 127-128 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25} = -39^{\circ}$ (en cloroformo). El rendimiento es de unos 80%.

80.

85.

De una manera análoga se puede transformar el 3,17-dioxo-7 α -mesiloxi-androstano en el Δ^7 -3,17-dioxo-androsteno, y el éster metílico del ácido 3 β -acetoxi-7 α -mesiloxi-etioalcolánico en el éster metílico del ácido Δ^7 -3 β -acetoxi-etioalcolánico.

90.

El 3 β , 17 β -diacetoxi-7 α -mesiloxi-androstano antes citado, puede obtenerse de la siguiente manera:

95.

5 partes en peso de Δ^5 -3 β , 17 β -diacetoxi-androsteno se disuelven en 15 partes vol. de tetracloruro de carbono, y se agrega, agitando, a 70 $^{\circ}$ C. una mezcla compuesta de 12.5 partes vol. de ácido acético glacial, 5 partes vol. de anhídrido acético y 35 partes vol. de una solución obtenida a partir de trióxido crómico, de cromato butílico terc. en tetracloruro

100.

203940

11 JUN 1944



de carbono, exenta de butanol terc. La mezcla de reacción se agita durante 8 - 10 horas a 70° C. Después de elaborar como de costumbre se obtienen 4'7 partes en peso de un producto bruto cristalizado que, una vez redissuelto en éter, suministra 3'1 partes en peso de Δ^5 -3 β ,17 β -diacetoxi-7-oxo-androsteno puro que funde a 215-217'5° C.

20 partes en peso de este último compuesto se disuelven en 500 partes vol. de éster acético y se procede a la hidrogenación a la temperatura del ambiente, en presencia de 0'5 partes en peso de óxido de platino, previamente hidrogenado. Después de absorber 1 mol. de hidrógeno se interrumpe la hidrogenación y elaborando como de costumbre, se obtienen 18'5 partes en peso de 3 β ,17 β -diacetoxi-7-oxo-androstano puro que funde a 189-191'5° C.

35'76 partes en peso de este último compuesto se disuelven en 500 partes vol. de ácido acético glacial y, en presencia de 0'5 partes en peso de óxido de platino previamente hidrogenado, se procede a la hidrogenación a la temperatura del ambiente. Habiendo absorbido la cantidad de hidrógeno calculada para el equivalente de 1 mol., se separa el catalizador por filtración y se evapora la solución en el vacío hasta secarla. Recristalizado en éter o metanol, se obtiene del residuo 3 β ,17 β -diacetoxi-7 α -oxi-androstano-puro que funde a 184'5-186° C. $[\alpha]_D^{25} = -15°$ (en cloroformo).

En rendimiento es del 90%.

Para obtener el 7-mesilato, se disuelven 7 partes en peso de 3 β ,17 β -diacetoxi-7 α -oxi-androstano en 20 partes vol. de piridina, se enfria a -15° y se agrega una solución, refrigerada a -15°, de 2'6 partes en peso de cloruro del ácido metanosulfónico en 10 partes vol. de piridina. Luego se

11 JUN



- 6 -

203940

deja reposar durante 48 horas a la temperatura del ambiente. Con la elaboración normal se obtienen 8'6 partes en peso de 3p,17p-3-ácido-oxi-7-oxi-metiloxi-androstano bruto que funde a 138-139º C., descomponiéndose. La substancia pura recristalizada, en metanol, muestra un punto de fusión, que depende de la velocidad del calentamiento, entre los 120 y los 140º, descomponiéndose. $[\alpha]_D = -27'5$ (en cloroformo). Y en forma análoga se pueden obtener ésteres más elevados del ácido alcanosulfónico.

135.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 6 de julio de 1951, nº 69470, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos no-saturados de la serie androstánica"; caracterizándose por lo siguiente

140.

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos no-saturados de la serie androstánica, caracterizándose porque se tratan los ésteres de ácidos sulfónicos alifáticos y 7-oxi-compuestos de la serie androstánica, saturados en el núcleo, con agentes susceptibles de desdoblar un oxi-grupo esterificado, formando un enlace doble.

155.

160.

2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracteri-



165. zado porque se emplean en concepto de materias primas ésteres de ácidos sulfónicos alifáticos y de 7-oxi-compuestos de la serie androstánica saturados en el núcleo, que muestran en posición "3" y "17" un grupo "oxi" u "oxo" libre, o bien funcionalmente conjugado.

170. 3º.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean en concepto de materias primas ésteres de ácidos sulfónicos alifáticos y de 7-oxi-compuestos de la serie androstánica saturados en el núcleo, mostrando en posición "3" un grupo oxi u oxo libre o funcionalmente conjugado, y en posición "17" un grupo carboxílico libre o funcionalmente conjugado.

175. 4º.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se emplean como materias primas ésteres de ácido sulfónicos alifáticos y 3 β ,17 α -diacetoxi-7 α -oxi-androstano.

180. 5º.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 3ª, caracterizado porque se utilizan como materias primas ésteres de ácidos sulfónicos alifáticos y ésteres metílicos del ácido 3 β -acetoxi-7 α -oxi-etioallocalónico.

6º.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizado porque se emplean como materias primas ésteres del ácido metanosulfónico.

185. 7º.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizado porque, con objeto de desdoblar el 7-oxi-grupo esterificado, formando un enlace doble, se utilizan agentes alcalinos.

190. 8º.= Procedimiento, según reivindicación 7ª, caracterizándose porque en concepto de agentes alcalinos se emplean bases orgánicas.

11 JUN 1952



203940

92.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos no-saturados de la serie androstánica; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 de junio de 1952.

C I B A, Société Anonyme
P.P.de J. GOMEZ ACEBO y MODEI