

227591

P.- 14.388

Nº 219-n

30 MAY 1956



30 MAY 1956

227591

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

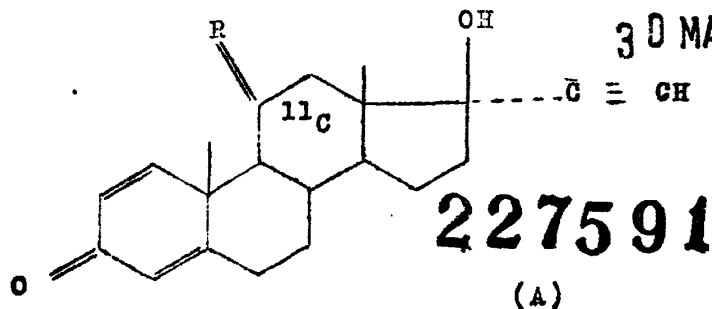
por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOOTHERAPIE, entidad francesa establecida en 89, rue du Cherche-Midi, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA Δ^1 -HIDRO ADRENOSTERONA".=



La presente invención tiene por finalidad el procedimiento para preparar nuevos derivados de la Δ^1 -hidro adrenosterona, a saber las 17-etinil $\Delta^{1,4}$ -androstanolonas que se mencionan más adelante, de la fórmula general A, que llevan en el núcleo C, en posición 11, una función oxigenada (R) que puede ser un alcohol secundario $R = \overset{H}{\text{C}}\text{OH}$, ó un grupo cetónico ($R = O$), así como el procedimiento para prepararlos.



La fórmula A que se indica aquí arriba engloba los dos siguientes compuestos: la 11-ceto 17-etinil $\Delta^{1,4}$ -androstadienolona y la 11 β -hidroxi 17-etinil $\Delta^{1,4}$ -androstadienolona, representadas en este orden por las fórmulas II y V del esquema de reacción que se acompaña, y que ilustra el procedimiento de preparación de acuerdo con la presente invención.

Estos nuevos compuestos encuentran aplicación en la medicina humana o en la veterinaria, por sus propiedades hormonales, y pueden servir igualmente como productos intermedios en vista de la síntesis de otros compuestos, por transformación de uno o de varios de sus grupos característicos.

Como puede apreciarse de acuerdo con el esquema de reacción que se acompaña, el procedimiento de preparación de acuerdo con la presente invención permite obtener uno u otro de los cuerpos II o V, según la etapa en la cual se detiene el procedimiento, a partir de un compuesto conocido, que es la $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 3,11,17-triona (I). Este producto es fácilmente accesible por tratamiento, con bismutato de sodio, de la Δ^1 -dehidrocortisona, según Hershberg y colaboradores (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 4781).

Se conoce ya un procedimiento para obtener 11-ceto-17-etinil testosterona y el correspondiente derivado.



22759130 MAY. 1935

11 β -hidroxilado, en la cual, para fijar el acetileno sobre la función cetona en 17, es preciso proteger primeramente el carbonilo en 3, de preferencia bajo la forma de éter enólico.

5 Se pudo comprobar ahora, lo cual constituye una de las particularidades predominantes de la presente invención, que sobre la $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 3,11,17-triona (I) se puede fijar directamente el acetileno sin ningún bloqueo previo del carbonilo en 3. De esta manera se ob-
10 tiene de una sola vez, al compuesto II. Para pasar al correspondiente derivado 11 β -hidroxilado (V), se transforma a II en su monosemicarbazona III a la cual se reduce mediante un hidruro mixto de boro y un metal alcalino o alcalino térreo, tal como los borohidruros de litio, sodio, potasio o calcio. Se obtiene así la semicarbazona (IV) que,
15 por intercambio pirúvico, proporciona el compuesto V.

Para llevar a la práctica el procedimiento de esta invención se opera para la fijación del acetileno sobre la $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 3,11,17-triona (I) según los pro-
20 cedimientos conocidos en la química de los esteroides, en presencia de alcoholatos o de amiduros de metales alcalinos o alcalino-térreos, como el de potasio, el de litio o de calcio, en un solvente indiferente. Se puede operar también en presencia de amoníaco líquido, que disuelve los metales alcalinos proporcionando sus amiduros in situ. Una
25 vez terminada la reacción, se acidifica y se extrae la lacto 17 α -ctinil $\Delta^{1,4}$ -androstadionolona (II) mediante un solvente y se purifica por recristalización. Para pasar al

227591



correspondiente compuesto 11β -hidroxilado (V), se forma su 3-monosemicarbazona según los métodos que son habituales en la química de los esteroides, y se efectúa la reducción en un solvente, como ser, por ejemplo, el tetrahydrofurano acuoso.

Los siguientes ejemplos ilustran a la presente invención sin limitar su verdadero alcance. Se puede hacer variar especialmente la naturaleza de los solventes y la temperatura, sin apartarse del alcance de la invención.

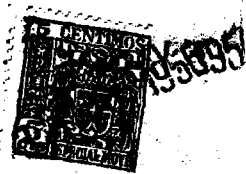
Los puntos de fusión que se indican son puntos de fusión instantáneos, determinados sobre bloque Maquenne. El esquema que acompaña esta descripción como última página de la memoria muestra la sucesión de las reacciones.

EJEMPLO I

Preparación de la $11\text{-octo } 17\alpha\text{-etnil } \Delta^{1,4}\text{-androstadieno } 17\beta\text{-ol-3-ona (II)}$

Se satura con acetileno una solución de 2,35 g de Δ^1 -dehidro adrenosterona (I) en 30 cm^3 de dioxano, y se agrega luego 12 cm^3 de una solución obtenida a partir de 9,5 g de potasio, 120 cm^3 de alcohol *t*-amílico y 30 cm^3 de benceno, produciéndose una viva coloración rojo ladrillo y formándose un precipitado marrón rojizo. Durante $2\frac{1}{2}$ horas se hace pasar una corriente de acetileno purificado, después de lo cual se agrega 10 cm^3 de ácido acético al 50%. La solución adquiere un color amarillo pálido y se obtiene el precipitado mediante el agregado de 300 cm^3 de agua. Se extrae con cloroformo, se lava la capa clorofór-

227591



mica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se pasa el extracto cloroformico por negro vegetal y se evapora a sequedad. Se retoma el residuo mediante éter se filtra el precipitado así obtenido y se lava con una
 5 cantidad muy pequeña de alcohol helado, y luego con éter. Después de secar, se obtiene 1,64 g de producto casi puro, de coloración amarillo muy pálido, P.F. 250-252° C. Para purificarlo, se le disuelve en 40 cm³ de alcohol absoluto y se concentra a 5 cm³ dejando cristalizar. Después de es-
 10 currir, lavar con alcohol helado y secar, se obtiene 1,23 g de producto puro, P.F. 253° C, $(\alpha)_D^{20} = + 80^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 %, dioxano). Se solvata el producto, el cual contiene 0,7 % de alcohol al cual pierde por calentamiento a 135° C. Es soluble en 25 volúmenes de alcohol en calien-
 15 te, en acetona, bastante soluble en cloroformo, casi insoluble en éter, e insoluble en el agua, los ácidos y los álcalis diluídos acuosos.

Análisis: $C_{21}H_{24}O_3 = 324$

Calculado: C % 77,75 H % 7,45

20 Hallado: 77,6 7,4

Por calentamiento a 200° C el producto se sublima en agujas incoloras. Este compuesto es nuevo.

EJEMPLO II

Preparación de la 11 β -hidroxi 17 α -etnil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 17 α -ol 3-ona (V)

25

1 g de 11-ceto 17 α -etnil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 17 β -ol 3-ona (II), P.F. 252° C, obtenida de acuerdo con el ejemplo I, es calentado a 60° C con 60 cm³ de



MAY. 19

227591

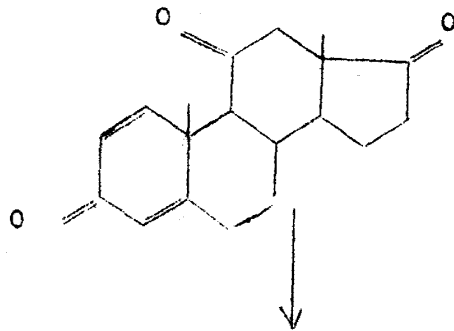
una solución de acetato de semicarbazida al 5 % en alcohol al 90 %, durante 14 horas. Se deja enfriar, se escurre, se lava con alcohol frío y se seca. Se obtiene aproximadamente 1 g de 3-semicarbazona (III) suficientemente pura para su reducción.

Se disuelve 0,90 g de esta semicarbazona en una mezcla de 20 cm³ de tetrahidrofurano y 2 cm³ de agua. Se enfría a 5°C y se agrega 2 g de borohidruro de potasio disueltos en 10 cm³ de agua. Rápidamente se forman dos fases. Se calienta, bajo viva agitación, durante 4 1/2 horas a 45°C, se neutraliza mediante el agregado de 10 cm³ de ácido acético al 50 % y se concentra, bajo presión reducida, a una temperatura inferior a 50°C. Se separa un producto, gomoso en caliente, que se hace pulverulento al enfriarse. Se lo lava con agua, se seca, y se obtiene 0,9 g de un polvo marrón muy claro constituido por la semicarbazona (IV) bruta, que se hidroliza directamente en 11 β -hidroxi 17 α -etnil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 17 β -ol 3-ona (V), por calentamiento a 90°C durante 1 1/2 horas con 6 cm³ de ácido pirúvico, se filtra, se lava con agua, se seca, se retoma mediante 2 cm³ de metanol, se filtra en caliente y se concentra aproximadamente a una quinta parte de su volumen. El producto buscado se cristaliza en gruesos prismas de color amarillo muy pálido, P.F. 280° C. Se sublima a partir de los 250° C en agujas incoloras. Es soluble en metanol e insoluble en agua, éter y benceno. Se le puede caracterizar, además, por su aspecto U.V., λ max. = 244 m μ , con ϵ = 13,080. El espectro infrarrojo muestra que la función cetona en 11 ha desaparecido, mientras que subsiste la función cetona diénica 1,4.

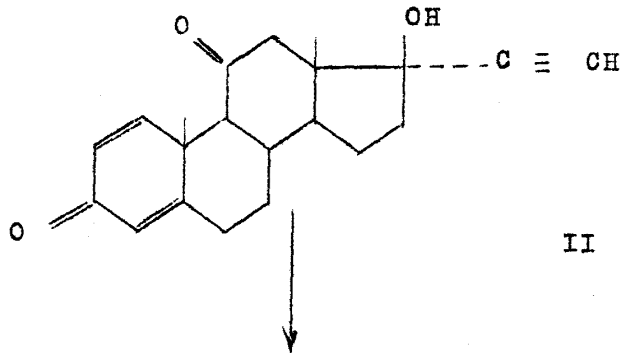


30 MAR 1955

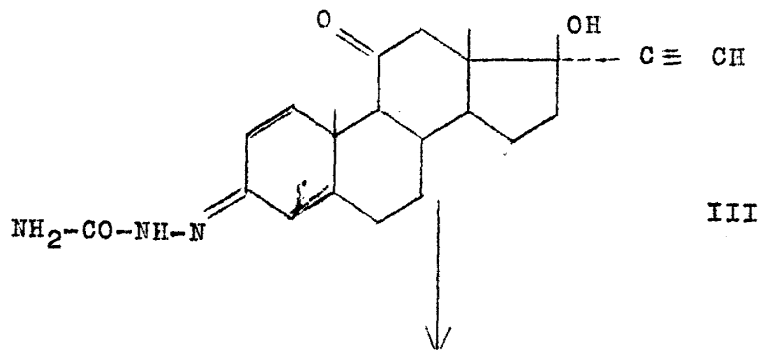
227591



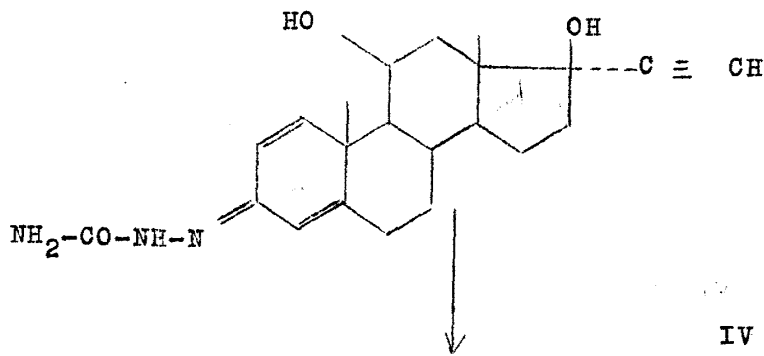
I



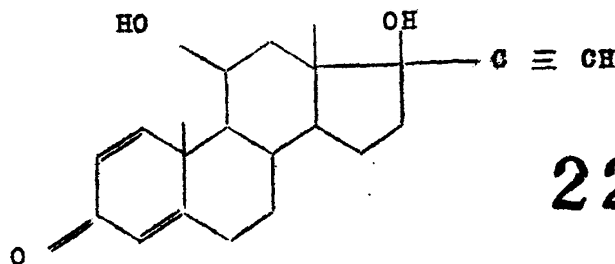
II



III



IV



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia con fecha 13 de Enero de 1956, bajo el número P.V. 706.398, se recoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

—————
N O T A
—————

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1ª. - Un procedimiento para preparar derivados de la Δ^1 -dehidro adrenosterona correspondiente a la fórmula siguiente:



227591

en la cual R = G, en la posición 11 (once), representa una función cetona o una función alcohólica secundaria, procedimiento que se caracteriza por las etapas de transformar la Δ^1 -dehidro adrenosterona en el correspondiente derivado 17-etinilado, por reacción con acetileno en presencia de alcoholatos o amidos alcalinos o alcalino térreos, en un solvente inerte, o en amoniaco líquido, aislar este compuesto, o reducir su función cetónica 11 en alcohol, orientado en β , mediante un hidruro mixto de boro y un metal alcalino o alcalino térreo, previo bloqueo del carbonilo en 3 como semicarbazona, y regenerar dicha función cetona en 3 por intercambio pirúvico.

2º. - Un procedimiento para preparar derivados según la reivindicación 1, en el cual la transformación de la Δ^1 -dehidro adrenosterona en derivado etinilado, mediante acetileno, se cumple en presencia de ter-amilato de potasio, siendo el solvente el acetileno.

3º. - Un procedimiento para preparar derivados según la reivindicación precedente, en el cual se transforma la 11-ceto 17 α -etinil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 17 β -ol 3-ona, obtenida según la reivindicación 2, en su semicarbazona por acción de acetato de semicarbazida en medio alcohólico.

4º. - Un procedimiento para preparar derivado según las reivindicaciones precedentes en el cual la semicarbazona obtenida según la reivindicación 3 es reducida por acción de un borohidruro alcalino.



227591

52. - Un procedimiento para preparar derivado según las reivindicaciones precedentes, en el cual se libera la 11-hidroxi 17 α -etininil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 17 β -ol 3-ona, por intercambio pirúvico.

5 62. - Un procedimiento para preparar derivados de la Δ^1 -dihidro adrenosterona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 La presente Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 30 MAY. 1956

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.