

AÑO 1.958

Expediente núm.



240945

240945

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por **VEINTI** años, en España

a favor de

BOUERING ANTIWICERINOLACUAFI, de nacionalidad
alemana domiciliado en **BERLIN (West) N 65 (Alemania)**
calle de **Müllerstrasse** núm. **170-172**

por:

"Procedimiento para la obtención de rodanhidrínas de la
serie de los esteroides"

Nº 5950

Agente Sr. **Fernandez Candelas.**

240945

240945



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en BERLIN (West)
N 65, Müllerstrasse, 170-172, (Alemania);
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
RODANHIDRINAS DE LA SERIE DE LOS ESTEROI-
DES".-

... ..

Las rodanhidrinas de la serie de los esteroides no se han descrito hasta ahora en la literatura. Ciertamente que ya se han producido rodanesteroides y aquí se han empleado como materiales de partida esteroides halogenados y en estos
5 el halógeno se ha cambiado por el grupo rodán mediante reacción con rodanuros alcalinos; o los 3-cetos-teroides se han tratado con dirodán bajo la acción de rayos ultravioleta. Estos dos procedimientos no han conducido a las rodanhidrinas.

Ahora bien, se ha descubierto que por una reacción
10 sencilla puede llegarse a las rodanhidrinas de la serie esteroi-
de cuando se parte de epóxidos esteroídicos y estos se tratan con ácido rodanhídrico preferentemente en exceso; aquí el enlace del epóxido se rompe fijando el rodanhídrico.



24 MAR.

15 Como sustancia de partida sirven aquí epóxidos de la serie esteroide, pudiendo la molécula del esteroide estar saturada o no saturada y pudiendo poseer otros sustituyentes, como oxígeno y/o grupos hidroxilo y llevar en el C₁₇ una cadena lateral. Con preferencia se emplean epóxidos 9 β , 11 β - y 5 α , 6 α , los cuales se disocian con un exceso de ácido rodanhídrico. Entonces se forman preferentemente rodanoesteroides 20 9 α y 6 β . Se puede proceder entonces haciendo actuar sobre el epóxido ácido rodanhídrico en un disolvente orgánico indiferente, en el que esté también disuelto el epóxido, por ejemplo en éter. Este procedimiento se presta de modo especial 25 para epóxidos fácilmente disociables, por ejemplo los epóxidos 5 α y 6 α . Pero, sin embargo, es preferible trabajar en el sistema de dos fases. Aquí se emplea ácido rodanhídrico acuoso concentrado (unos 25%) sobre el epóxido esteroide que se disuelve en un disolvente orgánico indiferente, no miscibles con 30 agua, preferentemente un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo. Agitando durante varias horas a la temperatura del local, preferentemente al abrigo de la luz y en una atmósfera de nitrógeno, se consigue introducir el radical rodán.

35 Este método frente al empleo de ácido cianhídrico etéreo, ofrece las siguientes ventajas:

- a) Mejor solubilidad de la mayoría de los epóxidos esteroides en los hidrocarburos halogenados en comparación con el éter.
- b) Concentraciones más elevadas del rodanhídrico acuoso frente 40 a las obtenibles en éter.
- c) El esteroide eventualmente sensible se mantiene siempre separado del ácido lo que no ocurre en el método monofásico con



no esteroides, pues la reacción solo se realiza en la superficie limitante de las fases.

45 Aquí se trabaja con un mayor exceso de ácido rodanhídrico acuoso concentrado. Aunque el ácido rodanhídrico acuoso muy concentrado se descompone facilísimamente (en ciertas circunstancias se descompone en ácido sulfhídrico, ácido cianhídrico y forma polirrodanos) la disociación del epóxido solo tiene
50 lugar por el ácido rodanhídrico esencialmente más enérgico. La formación de rodán se reduce, por trabajar bajo nitrógeno. El polirrodan formado puede eliminarse fácilmente.

Se ha descubierto también que la disociación de los epóxidos de esteroides se consigue en condiciones preservadoras
55 muy buenas cuando se los calienta con los rodanuros de bases orgánicas, preferentemente de bases terciarias, como la piridina, en un disolvente con reflujo. Entonces el rodanuro de piridinio se emplea también en exceso por ejemplo 5 mol. Como disolventes pueden emplearse por ejemplo alcoholes, particularmente etanol,
60 acetona y similares. Pero también puede utilizarse una base terciaria que se emplee para formar la sal.

La disociación de óxidos alquilénicos sencillos alifáticos o cíclicos con rodanhídrico etéreo es de por sí conocida. Para eso se han empleado los óxidos alquilénicos en exceso, y
65 después de terminada la reacción, el óxido en exceso se ha eliminado por destilación. Prescindiendo de que de esto no podía deducirse que en combinaciones de constitución tan complicada y tan fáciles a múltiples cambios como son los esteroides podría aplicarse el procedimiento conocido, el que constituye el procedimiento del invento se diferencia precisamente por el hecho
70 de que en él el ácido rodanhídrico se emplea en exceso y la eli-



minación de los epóxidos por destilación, como se prevé en el método conocido, de por sí no se necesita en las combinaciones esteroídicas.

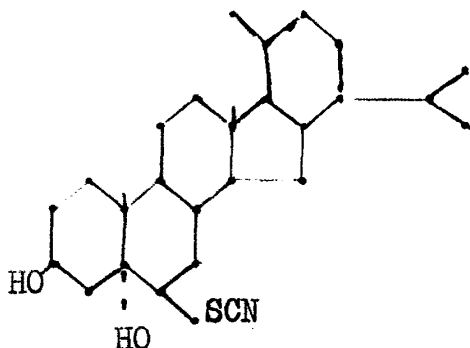
75

Estas combinaciones seudoalogenadas según el invento poseen a causa de la posición 6 y 9 el punto de vista farmacéutico, un interes importante, ya como tales, ya como combinaciones intermedias para introducir los grupos -SH, -S-S, -S-alquilo, -SO₃H, -OH. También las rodanhidrinan pue-
den por disociación de agua convertirse en rodanesteroides no saturados.

80

Ejemplo 1.-

6β -rodán-colestano-3β,5α -diol:



85

Se disuelven 1,00 g de 5α,6-oxidocolestano-3β-ol en 40 ml de cloruro de metileno y se tratan con 13,5 ml de una disolución etérea de ácido rodanhídrico: (relación molar de epóxido/ácido = 1 : 1). Se deja reposar en la oscuridad durante 48 horas a la temperatura del local. La fase orgánica se lava hasta reacción neutra y privarla de rodanuro, con disolución de NaHCO₃ y luego con agua y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar y revolver el residuo con acetona, cristalizan 0,65 g de 6β -rodán-colestano-3β,5α -diol que

90



24 MAR

95 después de recristalizar dos veces en éster acético, funden a 183 - 184°. (El producto recristalizado en acetona contiene acetona en los cristales y funde a 176 - 177°).

100 Análisis: $C_{28}H_{47}O_2NS$; calc.: C = 72,8 % hall. = 73,1 %
 H = 10,26 % = 10,3 %
 N = 3,07 % = 3,05 %
 S = 6,9 % = 6,5 %

$\alpha_D^{23} = -51,8$ (cloruro de metileno; c = 0,01)

IR: λ_{max} Nujol = 2,90/2,96/3,52/4,63/6,80/6,86/7,28/7,58/8,08/
8,65/8,95/9,30/9,70/9,95/10,35/10,88/13,48 μ

105 Ejemplo 2.-

6 β -rodano-colestano-3 β ,5 α -diol.

110 Se disuelven 7,50 g de 5 α , 6-oxidocolestano-3 β -ol en 200 ml de etanol o en 150 ml de acetona o 75 ml de piridina y se tratan con 10,6 g de rodanuro de piridinio: (relación molar de epóxido/sal = 1 : 5). En el caso de la disolución etanólica o acetónica se calienta a ebullición durante 3 horas con reflujo, mientras que la disolución piridínica se calienta a 80° durante 3 horas. Luego los disolventes se eliminan por destilación eventualmente a presión reducida. El

115 residuo se extrae con cloruro de metileno o cloroformo. La base orgánica se lava con agua hasta eliminación del rodanuro y de la piridina y se seca sobre sulfato sódico. Rendimiento = 5,35 después de recristalizar una vez en acetona. F. = 174 - 173°.

120 Ejemplo 3.-

6 β -rodano-colestano-3 β ,5 α -diol.

Se disuelven 2,00 g de 5 α ,6-oxidocolestano-3 β -ol en 100 ml de cloruro de metileno o de cloroformo y en la osu-

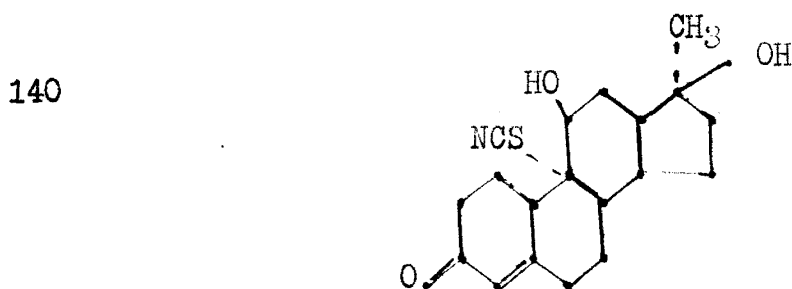


125 ridad se agitan bajo nitrógeno durante 18 horas a la temperatura del local con 90 ml de una disolución acuosa al 25% aproximamente de rodanhídrico. Luego se neutraliza el rodanhídrico en exceso con bicarbonato sódico sólido hasta reacción debilmente ácida; luego se separa por aspiración preferentemente del polirrodanuro precipitado. Después de separar la fase orgánica, se extrae por dos veces con cloruro de metileno, los 130 extractos reunidos se lavan con disolución de carbonato sódico y con agua hasta eliminación completa del rodanuro y reacción neutra y se seca sobre sulfato sódico.

Rendimiento después de revolver con acetona = 1,76 g
135 F = 174 - 176°. Después de recrystalizar en éster acético el F sube a 183 - 184°.

Ejemplo 4.-

9 α -rodán-11 β -hidroxi-17 α -metiltestosterona.



Se disuelven 1,50 g de 9 β -11-óxido-17 α -metiltestosterona en 75 ml de cloruro de metileno o de cloroformo y en la oscuridad, a la temperatura del local se agitan durante 18 horas con 60 ml de una disolución acuosa al 25% próximamente de ácido rodanhídrico, bajo nitrógeno. Luego se neutraliza el rodanhídrico en exceso con bicarbonato sódico sólido; el polirrodán separado se elimina preferentemente por as- 145



24 MAR

150 piración. Se separan la fase orgánica y la fase acuosa; luego se vuelve a extraer con cloruro de metileno. En la elaboración usual los extractos orgánicos se lavan hasta reacción neutra y eliminación de rodanuros, con disolución de bicarbonato sódico y agua y se secan sobre sulfato sódico. El producto im-

155 puro se recristaliza en éster acético; rendimiento 1,35 g F.= 133-140°.

Por recristalización en éster acético y acetona-hexano se obtienen 0,68 g de 9 α -rodano-11 β -hidroxi-17 α -metil-testosterona con punto de fusión 148 - 149° (descomp.).

160 Analisis: C₂₁H₂₉O₃NS calc.: C = 67,17 % hall.: = 67,6 %
 H = 7,79 % = 7,9 %
 N = 3,73 % = 3,9 %
 S = 8,53 % = 8,4 %

$\alpha_D^{23} = +196$ (acetona; c = 0,01)

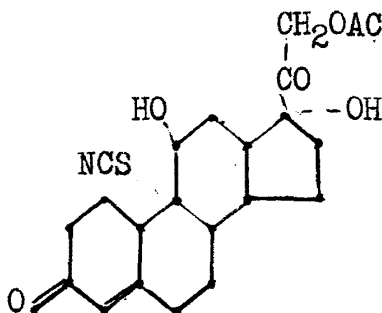
165 IR: $\left| \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix} \right. = 2,92/3,05$ (Schulter)/3,43/4,68/5,99/6,18/8,08/
 9,37/10,56/11,58/13,15/-13,20 μ

UV: $\xi_{242}^{\text{MeOH}} = 14910$

Ejemplo 5.-

21-acetato-de 9 α -rodán-hidro cortisona.

170



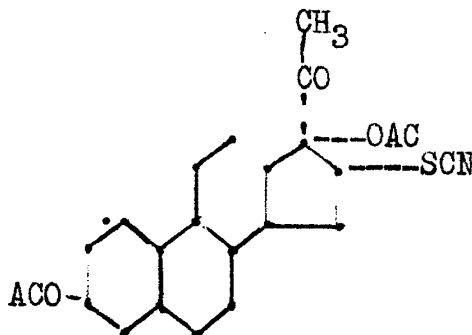


6 MAR

Ejemplo 7.-

230

3,17-diacetato de 16 β -rodán- Δ^5 -pregneno-3 β -17 α -diol
20-ona.



235

10g de 3-acetato de 16 α , 17 β óxido- Δ^5 -pregneno-3 β -ol-20-ona en 215 ml de ácido acético cristalizabile y en el intervalo de 20 minutos, agitando enérgicamente a la temperatura del local, se tratan con una disolución de ácido acético cristalizabile y rodanhídrico (mezcla de 17,7 g de ácido sulfúrico al 100% 130 mg de ácido acético cristalizabile y 10 g de rodanuro sódico secado); se trabaja bajo corriente de hidrógeno. Luego durante hora y media se calienta agitando a 100 - 105 $^{\circ}$ de la temperatura del baño. La mezcla se enfría en baño de hielo y agitando se introduce en mucha agua de hielo (unos 2,5 lts). Se separa por aspiración la combinación precipitada, se lava con agua de hielo, se disuelve en cloruro de metileno, se filtra y se seca sobre sulfato sódico. Después de concentrar al vacío se obtienen 11,8 g de la combinación impura.

240

245

250

El producto impuro (3-monoacetato) se purifica previamente por doble cristalización en metanol o por simple dispersión entre sulfóxido de dimetilo, éter y hexano; el grupo 17 α -OH del producto previamente purificado se acetiliza con anhídrido del ácido acético en presencia de ácido -p-toluolsulfónico. Después de la elaboración usual y doble recristalización en metanol se obtienen 3,3 g del 3,17-diacetato; F = 235,5-

255



237^o.

	Analisis: C ₂₆ H ₃₅ O ₅ NS , calc: C = 65,96%	hall: C = 66,0%
	H = 7,45%	H = 7,9%
260	N = 2,96%	N = 3,2%
	S = 6,77%	S = 6,7%

$\alpha_D^{28} = + 18^{\circ}$ (cloruro de metileno c = 0,01)

265 IR = $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ = 4,67 μ (-SCN)/5,78 μ (3 y 17-acetato; C=O)/5,86
 (Schulter) 20-CO/8,03 μ , 8,18 μ (Schulter) acetato/
 9,67 μ (acetato)/banda OH débil con 2,95 μ .

Las concentraciones c señaladas para las rotaciones específicas se refieren a $\frac{\text{g}}{\text{ml}}$.

. . . - N O T A . . .

270 Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de rodanhidrinas de la serie de los esteroides caracterizado porque se disocian los epóxidos esteroides con ácido rodanhídrico en exceso o con sus sales de bases orgánicas, preferentemente al abrigo de la luz y en una atmósfera indiferente, por ejemplo de nitrógeno.

275

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la disociación de los epóxidos se realiza en el sistema homogéneo.

280

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque la disociación de los epóxidos disueltos en un disolvente orgánico indiferente, se realiza con ácido rodanhídrico etéreo.

285

4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2 caracterizado porque la disociación se realiza con una disolución alcohólica o acetónica de rodanuros de bases terciarias.



5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la disociación del epóxido se realiza en el sistema no homogéneo.

290

6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 5 caracterizado porque los epóxidos esteroides se tratan, en un disolvente orgánico indiferente no miscible con agua, con un gran exceso de un ácido acuoso rodanhídrico de elevado tanto por ciento, a la temperatura del local y en atmósfera de nitrógeno.

295

7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1, 5 y 6, caracterizado porque como disolventes orgánicos no miscibles con agua se emplean hidrocarburos hidrogenados, como cloruro de metileno o cloroformo.

300

8.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE RODANHIDRINAS DE LA SERIE DE LOS ESTROIDES.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 MAR 1958

Carlo J. J. J.