

252878 368 n

23 OCT. 1959



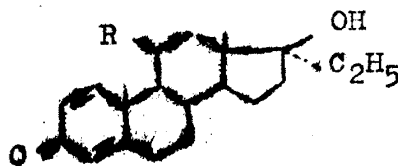
252828

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIO-THERAPIE,
entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides,
Paris, Francia, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
LA Δ^1 -DESHIDRO ADRENOSTERONA. "

La presente invención tiene por objeto un procedi-
miento de preparación de nuevos derivados de la Δ^1 -deshidro
adrenosterona: las 17 α -etil $\Delta^{1,4}$ -androstadienolonas que se
indican a continuación, de fórmula general I, que llevan en
posición 11 una función oxigenada (R) que puede ser alcohol
secundario, R = $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ o un grupo cetónico, R = O.



252828 23 OCT



Tiene por objeto tambien los productos obtenidos a título de productos industriales nuevos.

La fórmula I anterior abarca los dos compuestos siguientes: la 17 β -hidroxi 17 α -etil Δ ^{1,4}-androstadieno 3,11-diona y la 11 β , 17 β -dihidroxi 17 α -etil Δ ^{1,4}-androstadieno 3-ona representadas respectivamente por las fórmulas VI y IX del esquema reaccional adjunto que ilustra el procedimiento de acuerdo con la invención.

Estos nuevos compuestos que poseen propiedades fisiológicas particulares, ejercen una acción antilipémica importante y pueden servir además de productos intermedios para la síntesis de otros compuestos, por transformación de uno o varios de sus grupos característicos. Otros objetos de la invención serán vistos por los especialistas.

Como se ve por el esquema reaccional adjunto, el procedimiento de la invención permite obtener uno u otro de los compuestos VI o IX según la fase en que se detenga la reacción, a partir de un compuesto conocido, la 3 α -acetoxi testano 11,17-diona, I.

El procedimiento de acuerdo con la invención consiste, pues, esencialmente en etinilar en posición 17 la 3 α -acetoxi testano 11,17-diona, I, por acción de un acetiluro alcalino, someter la 3 α , 17 β -dihidroxi 17 α -etinil testano 11-ona, II, obtenida a hidrogenación catalítica; transformar el compuesto hidrogenado, la 3 α , 17 β -dihidroxi 17 α -etil testano 11-ona, III, por medio de la N-bromo succinimida en 4-bromo 17 β -hidroxi 17 α -etil testano 3,11-diona, IV, cuya bromuración en dioxano de acuerdo con el procedimiento de la Patente No. 227.954 del 12-

252828 23 00



7-56 de la 2,4-dibromo 17 β -hidroxi 17 α -etil tostano 3,11
-diona, V, que se desbromhidra por medio del par bromuro
de litio-carbonato de litio para obtener la 17 β -hidroxi
17 α -etil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 3,11-diona, VI. A partir de
5 este último compuesto, se prepara el compuesto 11 β -hidro-
xilado correspondiente, IX, hidrogenandolo por medio de un
borohidruro alcalino después de bloquear el carbonilo en
posición 3 bajo forma de semicarbazona. La regeneración de
la función cetona en 3 por cambio piruvico conduce finalmen-
10 te a la 11 β ,17 β -dihidroxi 17 α -etil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 3-
ona, IX, buscada.

El compuesto de partida, la 3 α -acetoxi tostano 11,
17-diona, I, se prepara por el método de T. H. Kritschewsky
y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 483.

15 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin
que por ello la limiten. Se puede hacer variar sobre todo
la naturaleza de los disolventes o de los catalizadores,
cambiar las temperaturas o la duración de las reacciones,
20 preparar el derivado 4-bromado por la acción del bromo en
ácido acético o bien utilizar la N-bromosuccinimida y blo-
quear la cetona en posición 3 para la reducción de la ceto-
na en posición 11 bajo forma de oxima, sin apartarse por
esto del marco de la invención.

25 Los puntos de fusión son puntos de fusión instantá-
nea determinados sobre bloque de Maqueno. Las temperaturas
se indican en grados centígrados.



PREPARACION DE LA 17 β -17 β -DIHIDROXI 17 α -ETIL 5 α ,4-ANDROS-

TADIENO 3-ONA, IX. 17 α -DIHIDROXI 17 α -ETIL 5 α ,4-ANDROS-

5 a/.- 3 α , 17 β -dihidroxi 17 α -etiril testano 11-ona, II.

Se hace pasar una corriente de acetileno por la mezcla constituida por 9,5 gr. de potasio, 120 cc. de alcohol amílico terciario y 33 cc. de benceno. La solución toma color amarillento y se vuelve viscosa; al cabo de una hora y media, se agregan 5 gr. de 3 α -acetoxi testano 11, 17-diona, I, en 50 cc. de benceno y 25 cc. de éter y se hace burbujear la corriente de acetileno todavía durante 2 horas. El medio reaccional vira rápidamente a anaranjado. Se neutraliza, con enfriamiento exterior, por ácido acético de 50%, desántase, se lava sucesivamente con agua, con sosa N, con agua, con ácido sulfúrico 2N, con agua y con una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de los lavados, se seca, se trata con negro animal y se concentra en vacío. Cristaliza el compuesto II. Peso: 3,82 gr., o sea, 82 %. P. de F. = 201 °C. Se recrystaliza en acetona y se recogen 2,5 gr. de un producto de punto de fusión instantánea 226 °C. y fusión lenta a 202 - 204 °C., $n_D^{20} = 0,9$ ($d = 0,5$ %, etanol). Es soluble en alcohol, éter, acetona y cloroformo, insoluble en el agua y los ácidos y álcalis diluidos acuosos.

ANALISIS: $C_{21}H_{30}O_3 = 330,45$

Calculado: C% 76,32 H% 9,15 O% 14,53

Encontrado: 76,1 9,0 14,6

El espectro I.R. confirma la presencia del grupo etinilo y está de acuerdo con la estructura general indicada.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

252828

23



b/- 3 α ,17 β -dihidroxi 17 α -etil testano 11-ona, III.

5 Se disuelven 30 gr. del compuesto II en 1500 cc. de alcohol, se añaden 600 mg. de óxido de platino y se hace pa-
 sar una corriente de hidrógeno. Después de absorción de 4 li-
 tros de hidrógeno, aproximadamente, se filtra el catalizador,
 y se evapora la solución en vacío. El residuo se adiciona con
 éter isopropílico, se destila, se recoge de nuevo con 300 cc.
 de éter isopropílico y se calienta a reflujo durante 1/4 de
 10 hora. Después de enfriar, se escurre a la trompa, se lava y
 se seca recogiendo 29,75 gr. (o sea, 99 %) de un producto que
 funde a 177 - 178°. Se lo recrystaliza en tres volúmenes de
 acetato de etilo en caliente y se seca a 100° en vacío.

Rendimiento de recrystalización: 75 %. P. de F. 178 °C.

15 El nuevo compuesto, que no está descrito en la biblio-
 grafía, es soluble en acetona y metanol, soluble en caliente
 en benceno y acetato de etilo, poco soluble en éter o insolu-
 ble en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos, y en ciclohe-
 xano.

20

ANALISIS :	C ₂₁ H ₃₄ O ₃	=	334,48			
Calculado :	C%	75,40	H%	10,24	O%	14,35
Encontrado :		75,2		10,0		14,3

c/- 4-bromo 17 β -hidroxi 17 α -etil testano 3,11-diona, IV

25 Se disuelven 20 gr. del compuesto III, calentando,
 en 300 cc. de butanol terciario con 1,5% de agua y adiciona-
 dos de 24 gr. de N-bromo-succinimida. Se mantiene la solución
 agitando a 60° durante 10 minutos; después se añaden 0,6 cc.
 30 de ácido bromhídrico. La solución, que toma color rojo des-

252828

23 OCT



pués de adición de ácido bromhídrico, queda incolora al cabo de unos 10 minutos. Se continua calentando y agitando todavía durante algunos minutos. Se vierte a continuación en 3 litros de agua que contienen 8 gr. de acetato de sodio con 3 mole-
5 culas de agua, se agita una hora, se escurre a la trompa, se lava varias veces con agua y se seca en vacío recogiendo 24,5 gr. (o sea 99 %) del compuesto IV, bruto, que funde entre 100 y 105 ° (desco)

ANALISIS : Br% 19,5; siendo la teoría de 19,43%.

10 Este compuesto se utiliza, sin necesidad de más purificación, en la fase siguiente de la síntesis: no está descrito en la bibliografía.

d/.- 2,4-dibromo 17 β -hidroxi 17 α -etil testano 3,14-

15 diona, V.

Se disuelven 25 gr. del compuesto IV, en 250 cc. de dioxano, se añaden 4 cc. de mezcla ácido acético-ácido brom-
hídrico que contenga 50 gr. de ácido bromhídrico por 100 cc.
20 después se añaden muy rapidamente, con enfriamiento exterior 11,5 gr. de bromo en 100 cc. de ácido acético. Después de dejar en reposo durante algunos minutos, se vierte en 2400 cc. de agua, se agita media hora, se escurre a la trompa y se lava el precipitado obtenido con agua. Después de secar
25 en vacío, se recogen 29 gr. (o sea 98%) del compuesto V bruto. P. de F. 115 - 120 ° (desco.).

ANALISIS : Br: 32.8 %, teórico 32,6 %.

Este producto no está descrito en la bibliografía. Se utiliza, sin necesidad de nueva purificación, en la fase
30 siguiente de la síntesis.

252028



e/.- 17 β -hidroxi 17 α -etil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 3,11-diona,
VI.

Se lleva a 95° la mezcla siguiente:

5 32,8 gr. del compuesto V,
200 cc. de dimetilformamida,
16,5 gr. de bromuro de litio,
16,5 gr. de carbonato de litio,

Se continua calentando durante 16 horas. Se vierte a
10 continuación en 600 cc. de agua que contenga 33 cc. de ácido
acético, se escurre el precipitado a la trompa y se lava con
agua varias veces. Después de secar en vacío, se obtiene un
precipitado de 17,15 gr. Por cromatografía de la solución en
15 tetracloruro de carbono sobre gel de sílice y elución con
cloruro de metileno, se separan 10 gr. del compuesto VI, que
se recristaliza en metanol en caliente. Rendimiento: 6,25 gr.
(o sea, 36%).

P. de F. = 125 °C. y después 166 °C. $M_D^{20} = +124,5$ d.

ANALISIS: $C_{21}H_{28}O_3 = 328,43$

20 Calculado: C% 76,79 H% 8,59

Encontrado: 76,7 8,6

El espectro I.R. confirma la estructura dada.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 f/.- 3-semicarbazona de la 17 β -hidroxi 17 α -etil $\Delta^{1,4}$ -
androstadieno 3,11-diona, VII.

30 Se mezclan 8,3 gr. de acetato sódico con 6,2 gr. de
clorhidrato de semicarbazida, se añaden 6,2 gr. del compues
to VI en 31,5 cc. de alcohol absoluto y se calienta a 45°

23 OCT. 1952

252828



agitando durante 8 horas. Se enfría y se vierte en 80 cc. de agua que contenga 7 cc. de amoniaco concentrado. Después de dejar durante media hora, agitando, se escurre a la trompa, se lava con agua y se seca en vacío. Rendimiento: 6,63 gr. (o sea, 91%) del compuesto VII bruto. P. de F. 205-210 °C. (desc.). El producto contiene 11% de nitrógeno. Teórico, 10,9%. Este compuesto no está descrito en la bibliografía y se utiliza directamente para la fase siguiente.

10

g/.- 3-semicarbazona de la 11 β ,17 β -dihidroxi 17 α -etil Δ ^{1,4}-androstadieno 3-ona, VIII.

15

Se introducen 8,5 gr. del compuesto VII en 100 cc. de tetrahidrofurano y 85 cc. de agua y, mientras se enfría, se añade la solución siguiente: 85 cc. de agua, 0,8 cc. de sosa de 36° Bé. y 7,9 gr. de borohidruro de potasio. La mezcla reaccional se calienta a 45° durante 8 horas. Después de enfriar, se lleva el pH a 5 por adición de ácido acético, se expulsa el tetrahidrofurano y se añaden 170 cc. de agua. Se agita un cuarto de hora, se escurre a la trompa, se lava a neutralidad y se seca en vacío. Rendimiento: 7,9 gr. (o sea, 93%) del compuesto VIII bruto. P. de F. 215-220° C. (desc.). Se utiliza sin más purificación para la fase siguiente de la síntesis. Este compuesto es nuevo.

25

h/.- 11 β ,17 α -dihidroxi 17 α -etil Δ ^{1,4}-androstadieno 3-ona, IX.

30

Se disuelven 7,9 gr. del compuesto VIII en 40 cc. de ácido piruvico acuoso al 50%. La solución se agita durante

252828

230



140 horas a la temperatura ambiente. Se vierte después en 160 cc. de agua, se añaden 400 cc. de una solución al 10% de bicarbonato sódico y se agita media hora a la temperatura ambiente. Se escurre a la trompa, se lava a neutralidad el precipitado obtenido y se seca en vacío. El precipitado se recoge en 80 cc. de cloroformo, se trata con negro animal, se filtra y se evapora a sequedad. Se rocristaliza otras dos veces en metanol y se rocogen, después de secar, 1,86 gr. (o sea, 28%) del compuesto IX. P. de F. 190° C., y después 223° C., $[\alpha]_D^{20} = + 27^{\circ}$ ($c = 1\%$, metanol).

El producto es soluble en cloroformo y metanol caliente, poco soluble en éter isopropílico, insoluble en agua.

ANALISIS: $C_{21}H_{30}O_3 = 330,45$

Calculado%	C %	76,32	H%	9,15
------------	-----	-------	----	------

Encontrado:		76,1		9,1
-------------	--	------	--	-----

Los espectros I.R. y U.V. confirman la estructura dada. Este producto no está descrito en la bibliografía.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 24 de Octubre de 1.958, bajo el Número PV.777.439, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

NOTA

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

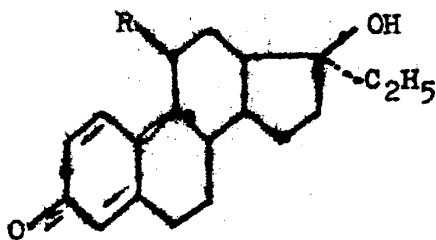
1º. - Un procedimiento de preparación de derivados de la Δ^1 -deshidro adronosterona correspondiente a la fórmula

la siguiente:

230



252828



15

particularmente: la 17β -hidroxi 17α -etil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 3,11-diona y la 11β , 17β -dihidroxi 17α -etil $\Delta^{1,4}$ -androsta-
dieno 3-ona, así como los productos intermedios de su síntesis: la 3α , 17β -dihidroxi 17α -etil testano 11-ona, la 3α
20 17β -dihidroxi 17α -etil testano 11-ona, la 4-bromo 17β -hidroxi
 17α -etil testano 3,11-diona, la 2,4-dibromo 17β -hidroxi
 17α -etil testano 3,11-diona, la 3-senicarbazona de la 17β -
hidroxi 17α -etil $\Delta^{1,4}$ -androstadieno 3,11-diona, y la 3-seni-
carbazona de la 11β , 17β -dihidroxi 17α -etil $\Delta^{1,4}$ -androsta-
dieno 3-ona, caracterizado porque se trata la 3α -acetoxi tes-
tano 11,17-diona por un acetiluro alcalino, se somete la 3α ,
 17β -dihidroxi 17α -etil testano 11-ona resultante a la hi-
drogenación catalítica, se transforma el producto hidrogenado,
la 3α , 17β -dihidroxi 17α -etil testano 11-ona por medio de
25 N-bromo succinimida, en 4-bromo 17β -hidroxi 17α -etil testa-
no 3,11-diona, que se bromo en dioxano con formación de la
2,4 -dibromo 17β -hidroxi 17α -etil testano 3,11-diona, se
desbromhidrata ésta por medio del par bromuro de litio carbo-
nato de litio, se obtiene la 17β -hidroxi 17α -etil $\Delta^{1,4}$ -andros-
tadieno 3,11-diona, se aísla este último compuesto o se reduce
30 su función cetónica pasando a alcohol orientado en β por medio

252828



de un hidruro mixto de boro y de un metal alcalino, después de bloquear el carbonilo en posición 3, en forma de semicarbazona, y se regenera la función cetona en 3 por cambio piruvico.

5 2º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, caracterizado porque se efectua la transformación de la 3 α -acetoxi testano 11,17-diona en derivado etinilado por medio de acetiluro de potasio, en presencia de acetileno y de alcohol amílico terciario.

10 3º. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores caracterizado porque se efectua la hidrogenación en presencia de óxido de platino.

15 4º. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores caracterizado porque se emplea para la reducción de la función cetona en 11 el borchidruro de potasio.

18 5º. - Un procedimiento de preparación de derivados de la Δ^1 -deshidro adrenosterona.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo adjunto y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de onco hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 23 OCT. 1959

P. A.

Alberto de Bizañun
Prof. Profesor

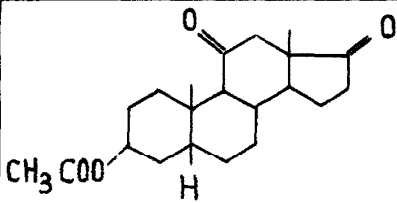


Fig: 1

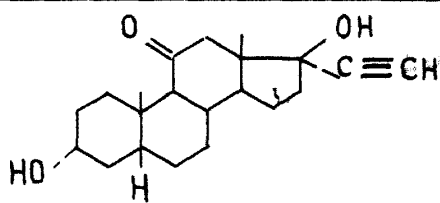


Fig: 2

252828

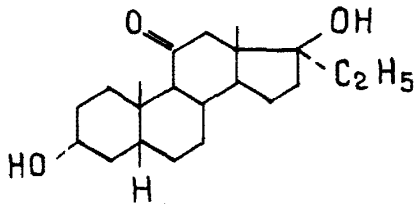


Fig: 3

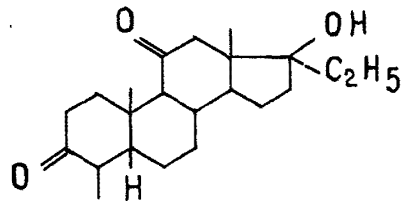


Fig: 4

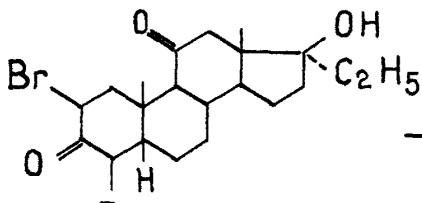


Fig: 5

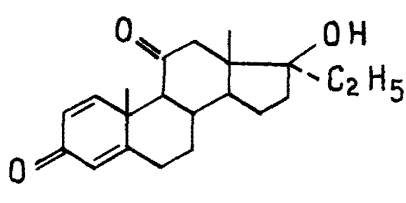


Fig: 6

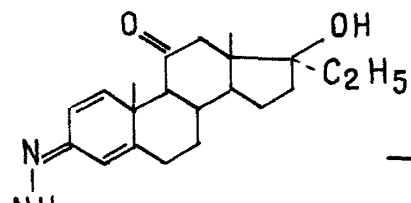


Fig: 7

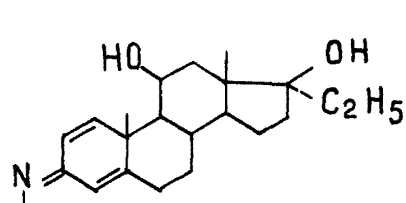


Fig: 8

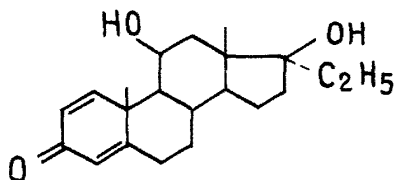


Fig: 9

Handwritten signature or scribble in the bottom right corner of the diagram area.