

20 SEP 1966



P - 19.449

401 E.

258549

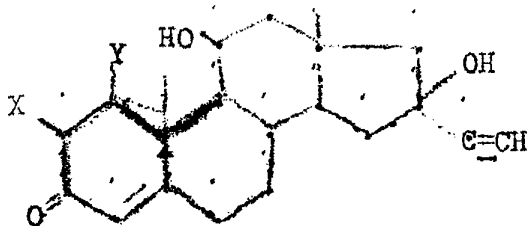
258549

MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPUESTOS 16 α -ETINILADOS"

La presente invención se refiere a compuestos esteroides 16-etinilados así como a su procedimiento de obtención. Se refiere a compuestos 16 α -etinilados de fórmula general



8549



en la cual X e Y = H o pueden representar conjuntamente un doble enlace 1,2 y, más particularmente a los 16 α -etinil 3-ceto 11/3, 16/3 dihidroxi Δ^4 -androsteno y 16 α - etinil 3-ceto 11/3, 16/3-dihidroxi $\Delta^{1,4}$ -androstadieno.

5 En su patente española No. 227.591, la sociedad solicitante ha descrito un procedimiento de obtención de 17-etinil $\Delta^{1,4}$ -androstadienonas 11-oxigenadas. Se sabe (véase L. Velluz y col., J.An. Chem. Soc., 1958, 80, 2026) que estos compuestos están dotados de un poder antilipémico muy interesante. Se ha encontrado ahora que los
10 productos de la invención presentan una actividad antilipémica todavía más importante que parece manifestarse selectivamente frente a las /3-lipoproteínas cuyo nivel sanguíneo rebajan. Es sorprendente comprobar, en el caso presente, que una migración de las funciones hidroxilada y etinilada de 17 a 16 no ha abolido la acción fisiológica, sino que, muy por el contrario, la ha aumentado hasta tal punto que la presencia del doble enlace 1,2 no es ya indispensable como se pensaba hasta ahora. El 16 α -etinil 3-ceto 11/3, 16/3-dihidroxi Δ^4 -androsteno de la presente invención posee, en efecto, una actividad antilipémica semejante a la del 17 α -etinil-3-ceto 11/3, 17/3-dihidroxi $\Delta^{1,4}$ -androstadieno anteriormente estudiado.
15
20

El procedimiento de la presente invención consiste esencialmente en tratar la adrenosterona por un nitrito de alcohol en un disolvente apropiado, aislar el 16-oximino 3,11,17-triceto Δ^4 -androsteno, reducirlo a 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno por tratamiento con cinc en ácido acético, esterificar por el cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina, aislar el p-toluenosulfonato de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno, preparar el éter etílico enólico en 3 de este compuesto por acción del ortoformiato de etilo en etanol y en presencia de ácido sulfurico, reducir las funciones cetónicas en 11 y 16 a 11/3, 16-hidroxilos por la acción de un borohidruro alcali-
25
30



lino, efectuar la escisión del grupo 17-p-toluenosulfoniloxi por calentamiento alcalino, hacer reaccionar sobre el éter etílico enólico-3 del 3,16-diceto 11/3-hidroxi Δ^4 -androsteno así obtenido, el acetileno en presencia de un alcoholato de metal alcalino, calentar en medio ácido de manca que se pase nuevamente del éter de enol a la Δ^4 -cetona en 3, e introducir por último el segundo doble enlace 1,2 por vía microbiológica. Según un modo preferido de puesta en práctica del procedimiento de la invención, se trata la adrenosterona por el nitrito de t-butilo en t-butanol y en presencia de t-butilato de potasio, se reduce la función cetónica en 11 por la acción del borohidruro de sodio, se efectúa la escisión del grupo 17-p-tolueno sulfoniloxi por calentamiento en presencia de sosa etanólica, se hace reaccionar el acetileno en presencia de t-butilato de potasio en el t-butanol, se hidroliza el éter de enol por calentamiento en ácido acético acuoso y se introduce el doble enlace 1,2 por acción de corynebacterium Simplex. La serie de las operaciones diferentes indicadas arriba figura en el esquema adjunto.

Además de los compuestos 16 α -etinilados de la fórmula general anterior, la invención se refiere igualmente a los intermedios de la síntesis, a saber:

- el 16- oximino 3,11,17-triceto Δ^4 -androsteno
- el 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno
- el p-toluenosulfonato de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno.
- 25 - el éter etílico enólico 3 del p-toluenosulfonato de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno.
- el éter etílico anólico 3 del 17-p-tolueno sulfonato de 3-ceto 11/3, 16,17-trihidroxi Δ^4 -androsteno.
- el éter etílico enólico 3 del 3,16-diceto 11/3-hidroxi Δ^4 -androsteno,
- 30 teno,



258549

- el éter etílico enólico 3 del 16-oximinil -3-ceto-11/3, 16/3-dihidroxi Δ^4 -androsteno.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Los puntos de fusión instantánea se han determinado sobre bloque de Kofler.

5 Ejemplo 1: Obtención del 16-oximino 3,11, 17-triceto Δ^4 -androsteno (II)

Se disuelven 7,2 grs. de adrenoesterona (I) en 35 cc. de cloruro de metileno, se añaden 7,2 cc. de nitrilo de t-butilo, después, mientras se mantiene la temperatura alrededor de 0° C. se agrega 29 cc. de una solución normal de t-butilato potásico en t-butanol. Se agita durante 10 minutos a 0°C., se añaden 200cc. de agua helada, 70 cc. de cloruro de metileno y se decanta. Se lava la fase orgánica con sosa N y se la desecha, se reúnen los líquidos acuosos, se acidifican a pH 1 con ácido clorhídrico y se extraen con cloruro de metileno. Las soluciones orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad en vacío. Se recoge el residuo en 30 cc. de acetato de etilo y se abandona a la cristalización para obtener, después de aspirar a la trompa y secar, 4,260 grs. (54 %) de 16-oximino 3,11,17-triceto Δ^4 -androsteno (II), p. de f., aproximadamente 300°C, $[\alpha]_D^{20} = + 130$ ($\alpha = 0,25$ %, piridina). Este producto, que es nuevo, se presenta en forma de pequeños cristales amarillos, insolubles en agua y en éter, poco solubles en alcohol, solubles en cloroformo.

Análisis: $C_{19}H_{23}O_4N = 329,38$

25 Calculado: C% 69,28, H % 7,04 N% 4,25

Encontrado: 69,5 6,9 4,8

Ejemplo 2: Obtención del 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno (III)

30 Se ponen en suspensión 4,8 grs. de 16-oximino 3,11,17-triceto Δ^4 -androsteno (II), obtenidos según el ejemplo anterior, en



una mezcla de 48 cc. de ácido acético y 48 cc. de agua. Se añaden, agitando, 9,6 grs. de cinc en polvo, luego se lleva a ebullición durante 30 minutos. Se enfría a 20° C., se filtra, se añaden 250 cc. de agua, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, con bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad en vacío. Se disuelve el residuo en 30 cc. de la mezcla acetato de etilo-éter (4:6) y abandono a la cristalización. Se obtienen así 3,5 grs. (76 %) de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno (III). Este producto, que no se ha descrito todavía, se presenta en forma de pequeños cristales color amarillo claro, insolubles en agua, muy poco solubles en éter, solubles en alcohol, acetona y cloroformo. P. de f. 200-202° C., $\alpha_D^{20} = + 50^\circ$ (c = 0,5 %, cloroformo).

Análisis: $C_{19}H_{24}O_4 = 316,38$
 15 Calculado: C % 72,1 H % 7,65
Encontrado: 72,3 7,7

Ejemplo 3: Obtención del p-toluenosulfonato de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno (IV)

Se disuelven 5 grs. de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno (III), obtenidos según el ejemplo precedente, en 20 cc. de piridina y se añaden 6 grs. de cloruro de p-toluenosulfonilo. Se deja en reposo 16 horas a la temperatura ambiente, se añaden 10 cc. de agua, se deja reposar 30 minutos, se diluye con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico 2N, con agua, con bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío hasta comienzo de cristalización. Se añaden 150 cc. de éter, se concentra a 60 cc., se enfría con hielo y se aspira a la trompa para obtener, después de secar, 7,05 grs. (94 %) de p-toluenosulfonato de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno (IV). El producto, que es nuevo, se presenta en forma de pequeños cristales incoloros,



insolubles en agua y en éter, solubles en acetona y en cloroformo. P. de f. 150° C. y después 230° C. $\alpha_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 0,5 \%$, cloroformo).

Análisis: $C_{26}H_{30}O_6S = 470,50$

5	Calculado:	C% 66,37	H % 6,43	S% 6,8
	Encontrado:	66,3	6,4	6,9

Ejemplo 4: Obtención del éter etílico enólico 3 del p-tolueno-sulfonato de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno (V).

10 Se ponen a reflujo 7 grs. de p-toluenosulfonato de 3,11-16-
 triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno (IV), obtenidos según el ejemplo
 anterior, en 35 cc. de etanol y 7 cc. de ortoformiato de etilo, se
 añaden 1,5 cc. de la mezcla de 0,1 cc. de ácido sulfúrico concen-
 15 trado y 50 cc. de etanol y se mantiene la ebullición durante 3 mi-
 nutos. Se añaden todavía 1,5 cc. de trietilamina, se enfría con
 hielo, se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se se-
 ca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad en vacío. Se ob-
 tiene así el éter etílico enólico 3 del p-toluenosulfonato de 3,11,
 16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno (V) que se utiliza directa-
 20 mente, en esta forma, para la fase siguiente de la síntesis. Este
 producto es nuevo.

Ejemplo 5: Obtención del éter etílico enólico-3 del 17-p-toluenosulfonato de 3-ceto 11/3,16,17-trihidroxi Δ^4 -androsteno (VI)

25 Se disuelve el éter enólico V obtenido según el ejemplo an-
 terior, en 35 cc. de cloruro de metileno y 70 cc. de metanol. Se
 añaden 7 grs. de borohidruro de sodio y se agita durante 2 horas
 y media a la temperatura de 20-22° C. Se vierten 300 cc. de agua,
 se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre
 30 sulfato magnésico y se evapora a sequedad en vacío. El éter enóli-

278549



co VI así obtenido, que no se ha descrito todavía, se utiliza directamente en la fase siguiente de la síntesis, sin necesidad de más purificación.

Ejemplo 6: Obtención del éter etílico enólico-3 del 3,16-diceto 11/3-hidroxi Δ^4 -androsteno (VII).

5

Se disuelve el éter enólico VI obtenido en el Ejemplo anterior, en 70 cc. de etanol, se añaden 7 cc. de lejía de sosa y se lleva a ebullición durante 1 hora.

10

Se añaden 500 cc. de agua, se aspira a la trompa, se lava con agua, se redissuelve el producto en 200 cc. de éter, se seca la solución sobre sulfato magnésico, se concentra a 10 cc. y se añaden 60 cc. de éter isopropílico. Se enfría con hielo, se aspira a la trompa, se seca a 100° y se obtienen 3,08 grs. (63 %) de éter enólico VII. El producto, que es nuevo, se presenta en forma de pequeños cristales amarillos insolubles en agua, poco solubles en éter y éter isopropílico, solubles en acetona, benceno y cloroformo. P. de f. = 174° C., $n_D^{20} = 1,458$ ($d_4^{20} = 0,85$, etanol con 10% de piridina).

15

Análisis: $C_{21}H_{30}O_3 = 330,45$

20

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

Encontrado: 76,4 9,2

Ejemplo 7: Obtención del éter etílico enólico-3 del 16 α -etilnil 3-ceto 11/3, 16/3-dihidroxi Δ^4 -androsteno (VIII)

25

Se hace pasar, durante 30 minutos, a la temperatura ambiente, una corriente de acetileno en 30 cc. de una solución normal de t-butilato potásico en t-butanol. Se añaden 30 cc. de benceno y después 1 gr. de éter enólico, VII, preparado según el ejemplo anterior, y se hace pasar una corriente de acetileno durante 6 horas a la temperatura ambiente. Se acidifica a pH 5 con ácido acético,

30

se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua y con bicarbo-

238549



nato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad en vacío. Se obtiene así el éter enólico, VIII, que es nuevo y se utiliza directamente, sin purificación complementaria, en la fase siguiente de la síntesis.

5 Ejemplo 8: Obtención del 16 α -etnil-3-ceto 11/3,16/3-dihidroxi Δ^4 -androsteno (IX)

El éter enólico, VIII, obtenido según el ejemplo anterior, se calienta en baño maria durante 15 minutos en una mezcla de 5 cc. de ácido acético puro y 0,5 cc. de agua. Se deja en reposo durante 10 noche en la nevera y se aspira a la trompa para obtener, después de secar, 0,417 grs. (42 %) de 16 α -etnil 3-ceto 11/3,16/3-dihidroxi Δ^4 -androsteno, IX.

El producto, que no se ha descrito todavía, se presenta en forma de pequeños cristales incoloros, insolubles en agua y en éter, 15 poco solubles en benceno, cloroformo y cloruro de metileno, P. de f. = 270 $^{\circ}$ C / α / $\frac{20}{D} = + 85^{\circ}$ (c = 0,5 %, dioxano).

Análisis: $C_{21}H_{28}O_3 = 328,44$

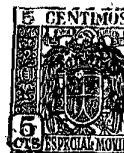
Calculado: C% 76,8 H% 8,6

Encontrado: 76,5 8,5

20 Ejemplo 9: Obtención del 16 α -etnil 3-ceto 11/3,16/3-dihidroxi $\Delta^{1,4}$ -androstadieno (X)

Se prepara un cultivo de 24 horas de edad de *Corynebacterium simplex* (A.T.C.C. 6946) en un medio nutritivo compuesto de 100 cc. de un extracto de levadura al 0,1 % que contiene 9 cc. de una solución 0,2 M de fosfato ácido de potasio y 9 cc. de una solución 0,2 M de fosfato ácido de sodio. Se añaden 150 mgrs. de 16 α -etnil 3-ceto 11/3,16/3-dihidroxi Δ^4 -androsteno (IX), obtenido según el ejemplo anterior, en 5 cc. de etanol.

Se deja agitando durante 48 horas a 28 $^{\circ}$ C. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnési-



258549 70

co y se evapora a sequedad en vacio para obtener 80 mgrs. de 16 α -
etinil 3-ceto 11/3, 16/3-dihidroxi Δ 1,4-androstadieno (X).

El producto, que es nuevo, se presenta en forma de pequeños
cristales incoloros.

5 Los valores espectrales en el infrarrojo encontrados confir-
man su estructura.

Los ejemplos anteriores no son limitativos de la invención
Se puede, particularmente hacer variar las temperaturas, el orden
de introducción de los reactivos, las duraciones de reacción, sin
10 apartarse por esto de su alcance.

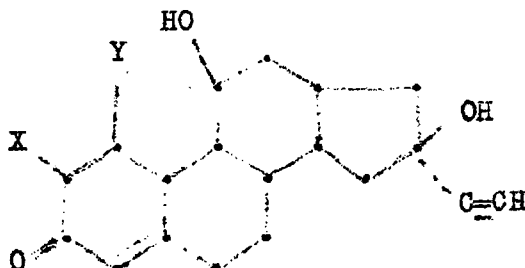
La utilización de equivalentes técnicos de los procedimien-
tos utilizados forma parte igualmente de la invención.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia
el 4 de Junio de 1959, bajo el número PV. 796.581, se acoge a los
15 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
20 que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España
por VEINTE años, son los siguientes:

1^a.- Un procedimiento de obtención de compuestos 16 α -etinil-
lados de fórmula general:





258549

en la cual X e Y = H o pueden representar conjuntamente un doble enlace 1,2, caracterizado porque se trata la adrenosterona por un nitrito de alcoholo en un disolvente apropiado, se aisla el 16-oximino 3,11,17-triceto Δ^4 -androsteno, se reduce este último a 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno por tratamiento con cinc en ácido acético, se esterifica por el cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina, se aisla el p-tolueno sulfonato de 3,11,16-triceto 17-hidroxi Δ^4 -androsteno, se prepara el éter etílico enólico en 3 de este compuesto por la acción del ortoformiato de etilo en etanol y en presencia de ácido sulfurico, se reducen las funciones cetónicas en 11 y 16 a 11/3, 16-hidroxilo por la acción de un borohidruro alcalino, se efectúa la escisión del grupo 17-p-toluenosulfonilo por calentamiento alcalino, se hace reaccionar sobre el éter etílico enólico-3 del 3,16-diceto 11/3-hidroxi Δ^4 -androsteno así obtenido, el acetileno en presencia de un alcoholato de metal alcalino, se calienta en medio ácido de manera que se pase de nuevo del éter de enol a la Δ^4 -cetona en 3 y se introduce por último, el segundo doble enlace 1,2 por vía microbiológica.

2º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se trata la adrenosterona por el nitrito de t-butilo en t-butanol y en presencia de t-butolato potásico.

3º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se reduce la función cetónica en 11 por la acción del borohidruro de sodio.

4º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la escisión del grupo 17-p-toluenosulfonilo se efectúa por calentamiento en presencia de sosa etanólica.

5º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar el acetileno en presencia de t-butolato potásico en t-butanol.



6a. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la hidrólisis del éter de enol se realiza calentando en ácido acético acuoso.

5 7a. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se introduce el doble enlace 1,2 por la acción de *Corynebacterium simplex*.

8a. - Un procedimiento de obtención de compuestos 16 α -etinizados.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 20 SEP. 1960

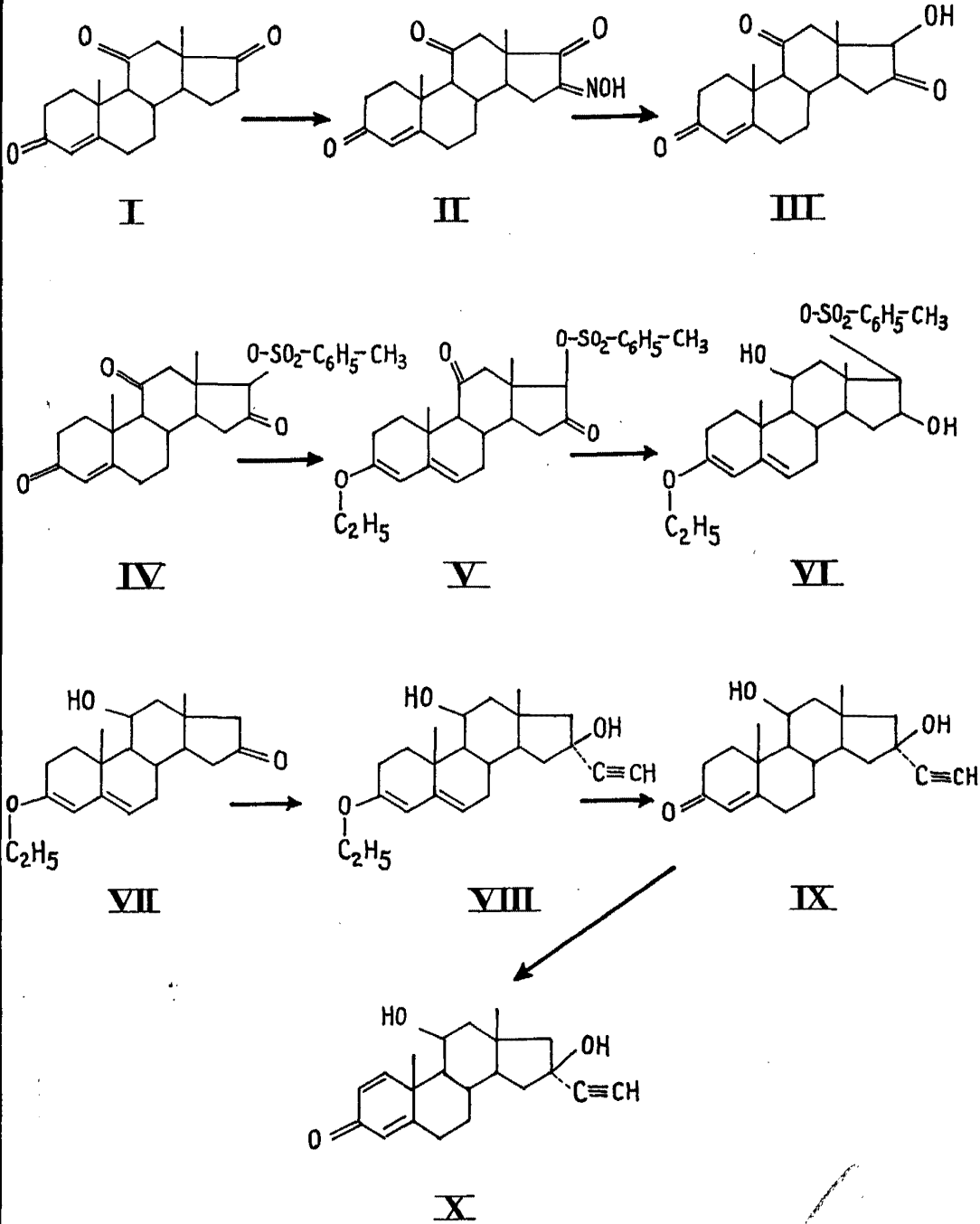
P. A.

Alberto de Elorza
F. A. de Elorza

DG/.



258549



[Handwritten signature]