

12

258835

P. 19.452

405 E



258835

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

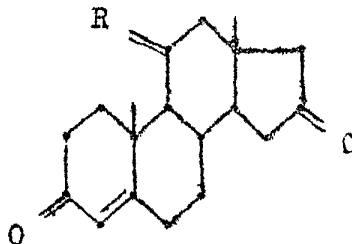
ESPAÑA

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 16-CETO AN-
DROSTENOS"

La invención se refiere a nuevos androstenos 16-cetó-
nicos así como a su obtención. Más particularmente, se refie-
re a los 16-ceto androstenos de fórmula:

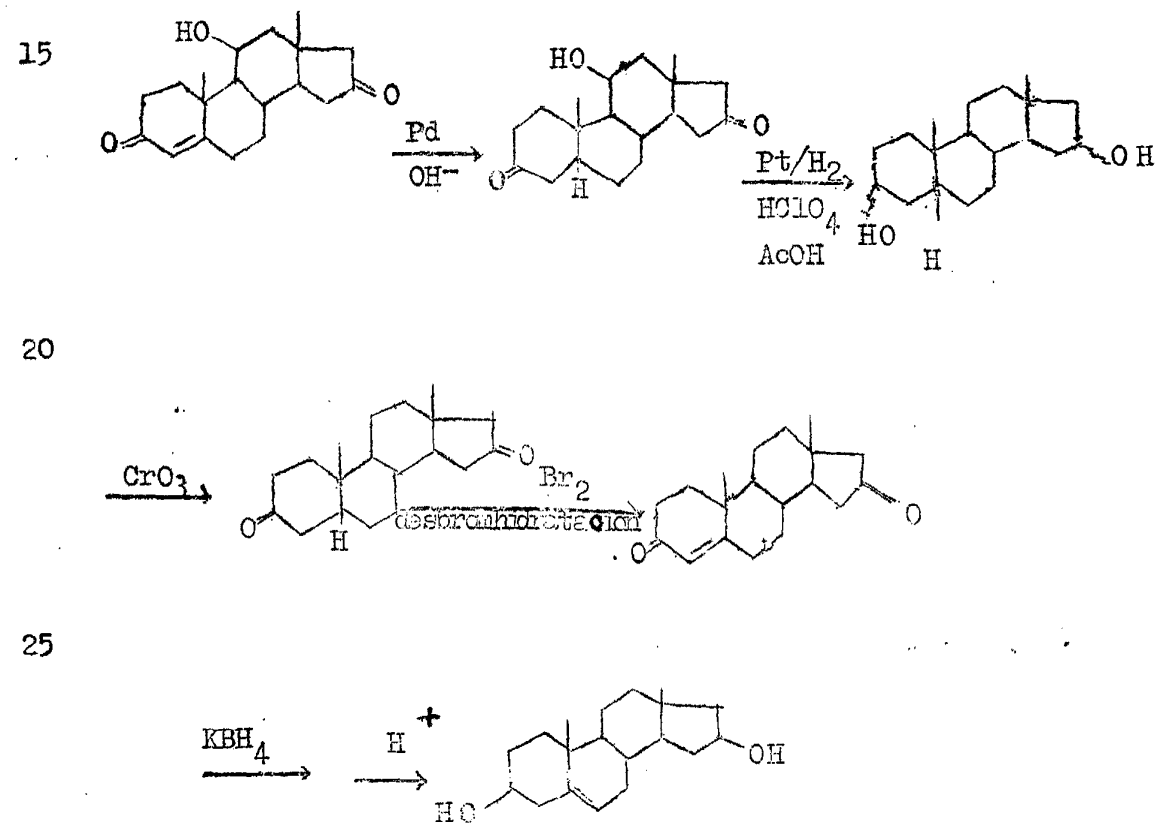


5



en la cual $R = \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$ y, más especialmente los 3,16-diceto 11 β -hidroxi y 3,11,16-triceto Δ^4 -androstenos.

Los productos de la invención se caracterizan por una buena actividad antilipémica y se sitúan principalmente como antagonistas del enriquecimiento del suero sanguíneo en β -lipoproteínas. Pueden servir igualmente como materias primas en la obtención de otros derivados esteroideos fisiológicamente activos, tales como los compuestos 16-hidroxilados. Por ejemplo, se puede preparar, partiendo del 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -androsteno, el 3 β ,16 β -dihidroxi Δ^5 -androsteno, hipotensor descrito en la patente americana 2.759.952. El esquema reaccional puede escribirse, en este caso, como sigue:



Se preparan los 16-ceto androstenos de la invención par-

258835



5 tiendo del 3-éter etílico enólico del 3,16-diceto 11 β -hidroxi
 Δ^4 -androsteno descrito en la solicitud N $^{\circ}$ 258.549 del 1 de
Junio de 1960, consistiendo esencialmente el procedimiento des-
crito en esta solicitud en introducir una función oximinada en
10 16 de la adrenoesterona, transformar esta función oximinada en
cetona y eliminar el hidroxilo en 17 por intermedio del p-tolue-
nosulfonato después de protección de la cetona en 3 bajo forma
de éter etílico enólico. Según la presente invención, se hi-
droliza el 3-éter etílico enólico del 3,16-diceto 11 β -hidro-
15 xi Δ^4 -androsteno y se oxida el 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -
androsteno obtenido como intermedio.

Según un modo preferido de puesta en práctica del pro-
cedimiento de la invención, se calienta el 3-éter etílico enó-
lico del 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -androsteno en ácido acé-
15 tico acuoso, se aísla el 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -andros-
teno formado y se trata este último por el ácido crómico en
ácido acético para aislar, por último, el 3,11,16-triceto Δ^4 -
androsteno. La serie de estas operaciones figura en el esquema
adjunto.

20 Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Los pun-
tos de fusión instantánea se determinan sobre bloque Kofler.

Ejemplo 1: Obtención de 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -
androsteno (II)

25 Se calientan durante 5 minutos a 100 $^{\circ}$ C., 0,8 grs. del
3-éter etílico enólico del 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -an-
drosteno (I) en una mezcla de 4 cc. de ácido acético cristali-
zable y 0,4 cc. de agua. Se añaden 50 cc. de agua, se aspira a
la trompa, se lava con agua, se disuelve el producto obtenido
en 300 cc. de éter, se seca la solución sobre sulfato magnési-
30 co y se concentra a 20 cc. Se aspira a la trompa y se seca pa-



ra obtener 0,46 grs. (63%) de 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -androsteno (II). El producto, que es nuevo, se presenta en forma de pequeños cristales incoloros, insolubles en agua, poco solubles en éter, solubles en alcohol, acetona y cloroformo.

5 P. de F. = 220° C. / α / $\frac{20}{D}$ = - 46° (c = 0,5 %, cloroformo).

Análisis: C₁₉H₂₆O₃ = 302,40

Calculado: C% 75,46 H% 8,67

Encontrado: 75,3 8,8

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

Se disuelven 0,45 grs. de 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -androsteno (II) obtenido según el ejemplo anterior, en una mezcla de 4,5 cc. de ácido acético cristalizabile y 0,45 cc. de

15 agua. Se añade, manteniendo la temperatura a \pm 5° C., 1,1 cc. de una solución al 10% de ácido crómico en ácido acético. Se deja en reposo 10 minutos a \pm 5°, se añaden 5l cc. de agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, con bicarbonato sódico; se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad en vacío. Se cristaliza en acetato de etilo-éter

20 (4:6) y se obtienen, después de aspirar a la trompa y secar, 0,3 grs. (67%) de 3,11,16-triceto Δ^4 -androsteno (III). Este producto, que no se ha descrito todavía, se presenta en forma de pequeños cristales incoloros, insolubles en agua y éter, solubles en acetona, cloroformo y cloruro de metileno. P. de F. =

25 130° C., / α / $\frac{20}{D}$ = + 26° (c = 0,25%, cloroformo).

Análisis: C₁₉H₂₄O₃ = 300,38

Calculado: C% 75,97; H%, 8,05

30 Encontrado: 75,8 8,2



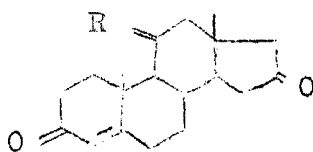
Los ejemplos anteriores no son limitativos de la invención; se puede, particularmente, emplear cualquier otro equivalente técnico, modificar el orden de introducción de los reactivos, las temperaturas y duraciones de las reacciones, sin apartarse por esto de su alcance.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 12 de Junio de 1959, bajo el Número PV. 797.341, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de 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 por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento de obtención de 16-ceto androstenos de fórmula:



en la cual $R = \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$, caracterizado porque se hidroliza el 3-éter etílico enólico del 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -androstenos y se oxida el 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -androstenos así obtenido.

2º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se calienta el 3-éter etílico enólico del 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -androstenos en ácido acético acuoso, se aísla el 3,16-diceto 11 β -hidroxi Δ^4 -androstenos formado y se trata



este último por el ácido crónico en ácido acético para aislar por último el 3,11,16-triceto Δ^4 -androsteno.

3^a.- Un procedimiento de obtención de 16-ceto androstenos.

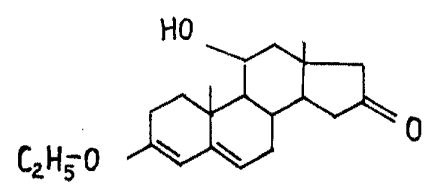
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

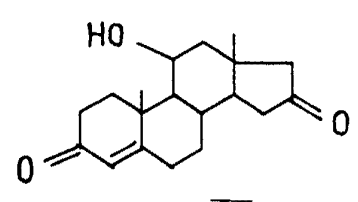
11 JUN 1950
P.A.

Alberto de Elzabur
P.A.

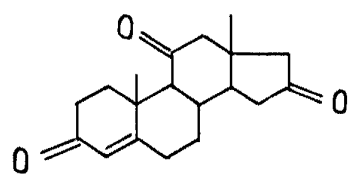


I

258835



II



III

Alfonso de Elizalde
Ph. Chem.