

258924



P.- 19.463

406-E

-1 -

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 LA ANDROSTERONA"

---

La invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención de la androsterona. Se refiere igualmente a un producto intermedio nuevo resultante de él a saber, el metano sulfonato de epiandrosterona.

5 Es sabido el interés creciente de la androsterona, una vez que se ha puesto en claro la propiedad de este producto de rebajar el índice de colesterol en el organismo (véase Chemical and Engineering News, 25.5.59, pág. 48). Era importante encontrar un medio sencillo y eficaz para conseguir esta sustancia  
10 partiendo de la epiandrosterona que permitiera evitar los laboriosos procedimientos de epimerización utilizados hasta la fe-



258924

cha, de los que se conocen los bajos rendimientos y la necesidad de recurrir a separaciones cromatográficas, o de otra índole, que son costosas.

5 Esto es lo que la sociedad solicitante ha realizado por la puesta en práctica del procedimiento de la presente invención. Mientras que la epimerización de la epiandrosterona se realizaba, hasta ahora, por intermedio de su p-toluenosulfonato, efectuándose la acetólisis por calentamiento en ácido acético o en una mezcla de ácido acético-anhidrido acético (véase J. Org. Chem. 1955, 10 20, 542; Chem. Listy, 1953, 47, 1207), la sociedad solicitante ha encontrado ahora, lo cual no podía preverse, que el metano sulfonato de epiandrosterona sirve perfectamente para esta transformación. La acetólisis da, en este caso, un rendimiento muy superior si se opera por calentamiento en dimetilformamida y en presencia de un acetato alcalino. Una separación de la mezcla reaccional por cromatografía, por tratamiento con digitonina, etc. no es entonces necesaria.

20 El procedimiento de la invención cuya sencillez se apreciará fácilmente, consiste en esencia en preparar el metano sulfonato de epiandrosterona, calentar este último en la dimetilformamida en presencia de un acetato alcalino, lo que lo transforma en acetato de androsterona que, sin purificación intermedia, se alcoholiza pasando a androsterona. Según un modo preferido de puesta en práctica del procedimiento de la invención, se disuelve la 25 epiandrosterona en una base orgánica apropiada, se añade un halogenuro de metano sulfonilo, se vierte la mezcla reaccional en agua acidulada, se aísla el metano sulfonato de epiandrosterona formado, se trata este último a reflujo de dimetilformamida en presencia de un acetato alcalino, se vierte en agua helada, aspira a la 30 trompa, se trata con potasa metanólica y se aísla, según los pro-



258924

cedimientos conocidos, la androsterona bruta que se recristaliza en un disolvente apropiado. Ventajosamente, se trata la epianandrosterona a una temperatura próxima a 20° C. por el cloruro de metanosulfonilo en piridina; el metano sulfonato de epiandroste-  
5 rona se trata, a su vez, a reflujo de dimetilformamida en presencia de acetato potásico a una temperatura próxima a la del reflujo de la dimetilformamida; se efectúa la metanolisis a reflujo de potasa metanflica y el disolvente de recristalización de la androsterona es el acetato de etilo.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla sin embargo; los puntos de fusión instantánea se han determinado sobre bloque Maquenne.

Ejemplo 1: Obtención del metano sulfonato de epiandrosterona

15 Se disuelven 30 grs. de epiandrosterona en 60 cc. de piridina, se añaden, con agitación, a 20° C., 12,6 cc. de cloruro de metano sulfonilo y se continúa la agitación durante 17 horas a 20° c. y al abrigo de la luz.

20 Se vierte en 600 cc. de la mezcla agua + hielo (1:1) + 75 cc. de ácido clorhídrico de 22° Bé. Se agita durante 2 horas, se aspira a la trompa, se lava con ácido clorhídrico N y con agua y se seca a 60° C. Se obtienen así 38 grs. (rendimiento cuantitativo) de metano sulfonato de epiandrosterona, p. de f. 155° C.  
 $\frac{1}{\alpha} \frac{20}{D} = \pm 67^{\circ} \pm 2$  ( $\underline{c} = 1 \%$ , etanol).

25 El producto, que no se ha descrito todavía, se presenta en forma de pequeños cristales incoloros insolubles en agua y en éter, poco solubles en frío en alcohol, muy solubles en cloroformo.

Análisis:  $C_{20}H_{32}O_4S = 368,53$

30 Calculado: C% 65,17 H% 8,75 S% 8,70 O% 17,39



253524

Encontrado: 65,3 8,8 8,5 17,1

Ejemplo 2: Obtención de la androsterona

Se introducen en 155 cc. de dimetilformamida 156,8 grs. de acetato potásico, 15,5 cc. de agua y 31 grs. de metano sulfonato de epiandrosterona obtenidos según el ejemplo anterior. Se lleva a reflujo, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, durante 18 horas. Se enfria ligeramente y se vierte, con buena agitación, en 1550 cc. de mezcla agua + hielo (1:1), se agita todavía durante 30 minutos a 0°, se aspira a la trompa, se lava con agua y se introduce, sin secar, en 155 cc. de metanol que contenga 8,3 grs. de hidróxido potásico. Se lleva a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora, se enfria, se acidifica a pH 6 con ácido acético, se añaden 1,5 grs. de negro animal, se deja en contacto algunos minutos y se filtra. Se evapora a sequedad el filtrado y se tritura el residuo en 93 cc. de agua. Se aspira a la trompa, se lava con agua y se seca a 80° C. para obtener 23,7 grs. (97 %) de androsterona bruta. El producto se disuelve a reflujo en 142 cc. de acetato de etilo; se añaden 0,25 grs. de negro animal, se filtra en caliente, se enfria después y se mantiene en la nevera durante 2 horas. Se aspira a la trompa, se lava con acetato de etilo enfriado con hielo y se seca a 80° para obtener 16,7 grs. (68,5 %) de androsterona, p. de f. 186° C.  $[\alpha]_D^{20} = + 96^{\circ} \pm 2$  (c = 1 %, etanol) El producto es perfectamente idéntico a una muestra auténtica de androsterona.

25 Microanálisis

Calculado:	C%	78,56	H%	10,41
Encontrado:		78,7		10,1

Los ejemplos anteriores no limitan la invención. Particularmente, se puede hacer variar el orden de introducción de los reactivos, las temperaturas y duraciones de las reacciones, o todavía



256824

utilizar otros equivalentes técnicos sin apartarse por ello de su marco.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en el 15 de Junio de 1959, bajo el N° PV. 797.493 se acoge 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, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento de obtención de la androsterona partiendo de la epiandrosterona, caracterizado porque se prepara el metano sulfonato de epiandrosterona, se calienta este último en dimetilformamida en presencia de un acetato alcalino, lo cual le transforma en acetato de androsterona que, sin purificación intermedia, se alcoholiza pasando a androsterona.

2º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se disuelve la epiandrosterona en una base orgánica apropiada, se añade un halogenuro de metano sulfonilo, se vierte la mezcla reaccional en agua acidulada, se aísla el metanosulfonato de epiandrosterona formado, se trata este último a reflujo de la dimetilformamida en presencia de un acetato alcalino, se vierte en agua helada, se aspira a la trompa, se trata con potasa metanólica y se aísla, según los procedimientos conocidos, la androsterona bruta que se recristaliza en un disolvente apropiado.

3º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se trata la epiandrosterona a una temperatura próxima a 20° C. por el cloruro de metano sulfonilo en piridina.



258924

4º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se trata el metano sulfonato de epiandrosterona a reflujo de la dimetilformamida en presencia de acetato potásico a una temperatura próxima a la del reflujo de la dimetilformamida.

5           5º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se efectúa la metanolisis a reflujo de la potasa metanólica.

10           6º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el disolvente de recristalización de la androsterona es el acetato de etilo.

7º.- Un procedimiento de obtención de la androsterona.

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

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

Madrid, 14 JUN 1960

P. A.

Alfonso de Echeberri  
Por Poder