

264737

P.- 20.375

Nº 467 E



264737

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E     D E     I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

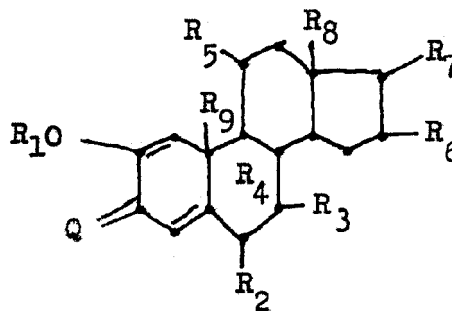
a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE,  
entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides,  
Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS  
ESTEROIDES"



El presente invento, en cuya realización han participa-  
do los Sres. Gérard Nomine, Robert Bucourt y André Pierdet,  
tiene por objeto nuevos compuestos esteroides y, más parti-  
cularmente, los compuestos de fórmula general siguiente:

5





en la cual

Q = O, acetales, semicarbazido, hidrazino u otros derivados  
funcionales de cetonas,

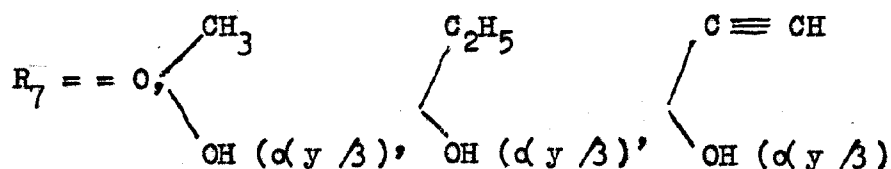
R<sub>1</sub> = H o alcoholo inferior

5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> = H, OH (α y β), halógeno (α y β), alcoholoxi  
(α y β), alcoholo inferior (α y β).

R<sub>4</sub> = H, halógeno (α y β)

R<sub>5</sub> = H, OH (α y β), O

10 R<sub>6</sub> = H, CH<sub>3</sub> (α y β), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, alcoholoxi (α y β)



15 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> = OH (α y β), alcoholo inferior saturado o no (α y β),  
y particularmente el 2-metoxi 3,17-diceto 11β-hidroxi Δ<sup>1,4</sup>-  
androstadieno, I, en el que Q = O, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>O, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H,  
R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = OH-β, R<sub>6</sub> = H, R<sub>7</sub> = O, R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub> - y R<sub>9</sub> = CH<sub>3</sub>. Este pro-  
ducto está definido, además de por su fórmula, por sus cons-  
20 tantes físicas que se dan más adelante en la parte experimen-  
tal.

El nuevo compuesto 2-metoxilado, I, objeto del invento,  
posee una actividad antilipémica pronunciada y puede utilizar-  
se también como producto intermedio en las síntesis de esteroi-  
des.  
25

El invento tiene igualmente por objeto un procedimien-  
to de preparación del 2-metoxi 3,17-diceto 11β-hidroxi Δ<sup>1,4</sup>-  
androstadieno, I, que se caracteriza principalmente por la des-  
hidratación del 1,2,11β-trihidroxi 3,17-diceto Δ<sup>4</sup>-androsteno,  
III, con formación intermedia de un enolato de metal alcalino  
30

264737



en posición 2, seguida de una metilación de este compuesto, la cual da el 2-metoxi 3,17-diceto 11/3-hidroxi  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno, I. En un modo de realización de este procedimiento, el invento puede caracterizarse además por los puntos siguientes:

- La deshidratación se efectúa por medio de metilato sódico en metanol, a reflujo.
- La metilación en posición 2 se efectúa por medio del yoduro de metilo en solución acetónica, a reflujo.

Según otra característica del invento, se lleva al 1, 2,11/3-trihidroxi 3,17-diceto  $\Delta^4$ -androsteno, III, por oxidación del 3,17-diceto 11/3-hidroxi  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno, II.

Es conveniente efectuar esta oxidación por la acción de una solución de tetróxido de osmio en piridina, a temperatura ambiente.

El invento, comprende igualmente, a título de producto industrial nuevo, el producto intermedio III, obtenido, según el procedimiento dado anteriormente, caracterizado, además de por su fórmula, por sus constantes físicas que se dan más adelante en la parte experimental.

El ejemplo siguiente se da a título puramente indicativo sin limitar el invento. El esquema que se adjunta ilustra este ejemplo y presenta la serie de las reacciones para la preparación del compuesto I, objeto del invento.

Ejemplo: Preparación del 2-metoxi 3,17-diceto 11/3-hidroxi  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno, I

Fase A: Preparación del 1,2,11/3-trihidroxi 3,17-diceto  $\Delta^4$ -androsteno, III

Se disuelven 0,826 gr. de tetróxido de osmio en 4 cc. de

264737



piridina a una temperatura comprendida entre 0 y 5° C., y se introduce una solución de 0,975 gr. de 3,17-diceto 11/3-hidroxi  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno, II, en 2 cc. de piridina.

La mezcla reaccional se deja durante 5 días a 20° C.

5  $\pm 2$ , y después se enfría en la nevera durante 1 hora. Se forma un ligero precipitado que se elimina por aspiración a la trompa. El filtrado se adiciona, en 20 minutos y con agitación, con 105 cc. de tolueno. Se continúa la agitación durante una hora a una temperatura comprendida entre 0 y + 5°  
10 C., después se aspira a la trompa el precipitado, se lava sucesivamente con tolueno y con éter de petróleo, y se seca.

Se obtienen 0,838 gr. del complejo osmiado de III bruto.

15 Las aguas madres se adicionan en las mismas condiciones con 105 cc. de éter de petróleo. Se obtiene una segunda recogida de 1.240 gr. de complejo osmiado de III bruto.

Los dos precipitados del producto bruto se reúnen y se disuelven en 80 volúmenes de dioxano y la solución se pone a + 10° C. Se introduce entonces lentamente, durante una hora,  
20 hidrógeno sulfurado. El depósito de sulfuro se aspira a la trompa y el filtrado se lleva a sequedad en vacío.

El compuesto III bruto se disuelve en acetona; la solución, decolorada con negro animal, se lleva a sequedad, y se purifica después por cromatografía sobre silicagel con elución mediante cloruro de metileno al 20% de acetona. Los  
25 cristales obtenidos se recristalizan sucesivamente por dos veces en el acetato de etilo y después en la mezcla acetona-éter isopropílico. Se obtiene el compuesto III puro,  $F_1 = 237^\circ\text{C} \pm 2$  y  $F_2 = 250-251^\circ\text{C}.$ ,  $\alpha_D^{20} = + 191^\circ \pm 7$  ( $c = 1\%$ , cloroformo).  
30 mo).



264737

El compuesto es soluble en etanol, benceno, clóroformo, acetona y acetato de etilo, insoluble en agua, éter y ácidos diluídos acuosos. Los álcalis diluídos acuosos le descomponen.

5 Análisis:  $C_{19}H_{26}O_5 = 334,42$   
Calculado: C % 68,24 H % 7,84  
Encontrado 68,3 7,9

Espectro U.V. (Etanol)  $\lambda$  max. a 240 m $\mu$   $\epsilon = 12.850$ .

10 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El compuesto de partida (II) puede prepararse por el método descrito por Herzog y col, J. Am. Chem. Soc., 77, 4781 (1955).

15 Fase B: Preparación del 2-metoxi 3,17-diceto 11 $\beta$ -hidroxi  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno (I)

Se disuelve 1 gr. del 1,2,11 $\beta$ -trihidroxi 3,17-diceto  $\Delta^4$ -androsteno en 25 cc. de metanol y se hace burbujear nitrógeno durante veinte a treinta minutos. Se introducen a continuación 16,5 cc. de una solución de metilato sódico en metanol con un título de 0,44 gr. de sodio por 100 cc. y se pone la mezcla reaccional a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno.

20 Al cabo de seis a siete horas de reflujo, la mezcla reaccional se enfría bajo nitrógeno; despues se evapora a sequedad en vacío y bajo nitrógeno.

25 El residuo gomoso se tritura varias veces en éter anhidro, bajo corriente de nitrógeno. El polvo obtenido representa el enolato sódico del 2,11 $\beta$ -dihidroxi 3,17-diceto  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno. El enolato de sodio del 2,11-dihidroxi 3,17-diceto  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno así obtenido se disuelve a continuación bajo nitrógeno en 50 cc. de acetona puesta a

30



reflujo. Se lleva entonces, manteniendo el reflujo, con agitación y bajo nitrógeno, 1cc. de yoduro de metilo. Se añade una nueva cantidad de 1 cc. de yoduro de metilo una hora más tarde.

- 5 Al cabo de 60 minutos, se destila la acetona, siempre bajo nitrógeno y agitando. El residuo seco se recoge de nuevo por 100 cc. de cloruro de metileno y 50 cc. de agua. La capa orgánica se separa, se lava sucesivamente 4 veces con 20 cc. cada vez, de una solución de sosa N/10, después con
- 10 agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad.

La purificación se efectúa por recristalización en acetato de etilo en frío y después por disolución en acetona seguida de una adición de éter de petróleo en caliente.

- 15 Se obtienen 0,556 gr. de compuesto I, o sea, un rendimiento de 56,2 % con relación al compuesto III,  $F = 218$  y  $220^{\circ}$  C.  $\pm 1$ ,  $\alpha_D^{20} = + 24,5^{\circ} \pm 5$  ( $c = 1\%$ , cloroformo).

- El producto es soluble en etanol, acetona, benceno, cloroformo y acetato de etilo; insoluble en agua, ácidos y
- 20 álcalis diluidos acuosos y en éter.

Análisis:  $C_{20}H_{26}O = 330,41$

Calculado: C % 72,69 H % 7,93

Encontrado: 72,4 8,0

Espectro U.V. (Etanol)  $\lambda_{\text{máx.}}$  a 254 m $\mu$   $\xi = 14.100$

- 25 inflexión a 285m = 3.110

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

- Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 10 de Febrero de 1960, bajo el Número PV. 818.075, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.
- 30



- N O T A -

264737

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

1º.- Un procedimiento de preparación del 2-metoxi 3,17-diceto 11/3-hidroxi  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno caracterizado principalmente porque se deshidrata el 1,2,11/3-trihidroxi 3,17-diceto  $\Delta^4$ -androsteno con formación intermedia de un enolato de metal alcalino en posición 2, después se metila este compuesto.

15 2º.- Un procedimiento según se ha descrito anteriormente en el cual se prepara el 1,2,11/3-trihidroxi 3,17-diceto  $\Delta^4$ -androsteno por oxidación del 3,17-diceto 11/3-hidroxi  $\Delta^{1,4}$ -androstadieno.

3º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la deshidratación se efectúa por medio de metilato sódico en metanol, a reflujo.

20 4º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la metilación en posición 2 se efectúa por medio de yoduro de metilo en solución acetónica, a reflujo.

5º.- Un procedimiento según el punto 2, en el cual la oxidación se efectúa por una solución de tetróxido de osmio en piridina a temperatura ambiente.

25 6º.- Un procedimiento de preparación de nuevos compuestos esteroideos.

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.

30



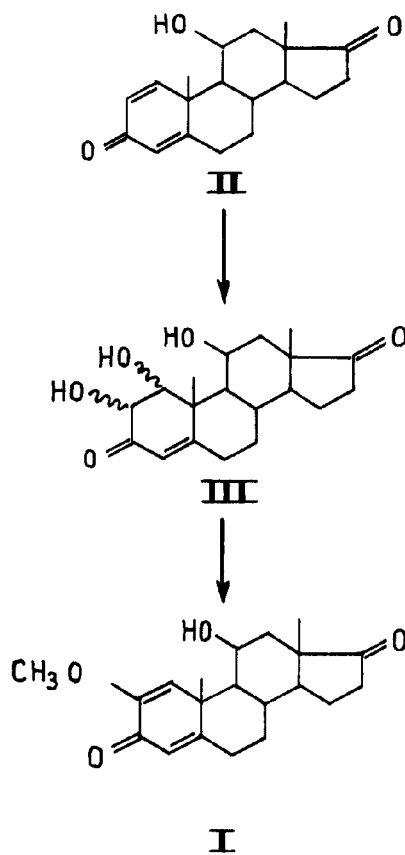
264737

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

Madrid, 9 FEB 1967

P.A.

AVS.



264737

*Arlo*