

271793

P.- 21.501

Nº 553-E

271793



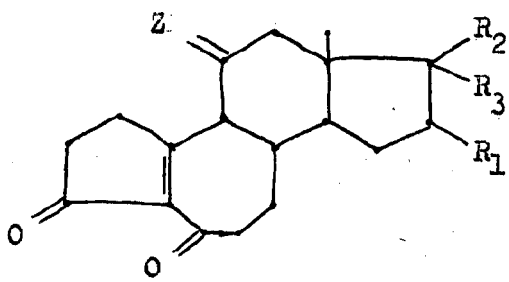
MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS
 ESTEROIDES DE CICLOS MODIFICADOS"

El presente invento, en cuya realizaci3n han partici-
 pado los SeÑores Muller (Georges), Poittevin (Andr3) y Bar-
 doneschi (Roland), tiene por objeto nuevos esteroides de ci-
 clos modificados, a saber, los compuestos de f3rmula gene-
 ral I:

5



10

I

271793



en la cual Z representa H₂, los sustituyentes = O o $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$,
pudiendo éste último estar igualmente bajo forma eteri-
ficada o esterificada, R₁ hidrógeno, un grupo hidroxilo
5 libre, eterificado o esterificado o incluso un grupo al-
cohilo inferior y particularmente, un metilo sustituido
o no sustituido; R₂ hidrógeno o bien un resto de hidró-
carburo saturado o no saturado que lleva 1 a 2 átomos de
carbono o bien un resto cetónico cuyo hidroxilo puede es-
tar libre, eterificado o esterificado, y R₃ hidrógeno, o
10 un grupo hidroxilo, libre, eterificado o esterificado, con
la reserva de que R₂ y R₃ pueden igualmente formar juntos
un grupo cetónico.

Ciertos representantes de la nueva clase de esteroi-
des de acuerdo con el invento presentan una actividad fi-
15 siológica útil, particularmente como anabolizantes des-
provistos de actividad andrógena.

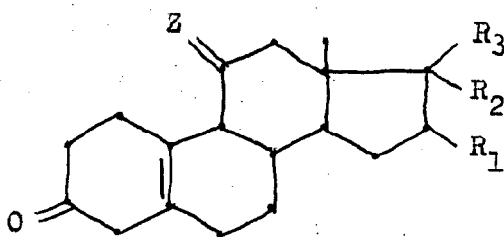
Representantes muy particularmente interesantes en-
tre los compuestos activos son por ejemplo, el 17 β -ace-
toxi 3,6-diceto A-nor B-homo $\Delta^{5(10)}$ -estreno y el 3,6,17-
20 triceto A-nor B-homo $\Delta^{5(10)}$ -estreno.

El procedimiento de preparación de estos nuevos com-
puestos de fórmula I que forma parte igualmente del pre-
sente invento se encuentra resumido en el esquema reaccio-
nal que se adjunta. El citado procedimiento consiste esen-
25 cialmente en someter a la acción del ozono un compuesto 3-
ceto 5,10,-dehidro de la fórmula general II:

271793



F6 M

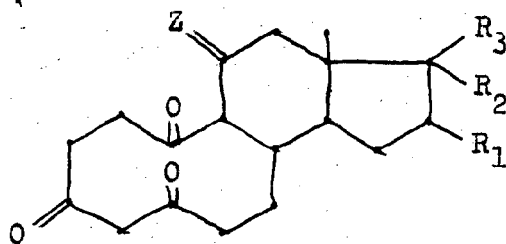


5

II

conservando aquí y en la descripción que sigue, los sustituyentes Z, R₁, R₂ y R₃ la misma significación citada arriba, reducir el producto de ozonización y ciclizar a continuación, con ayuda de un deshidratante, el compuesto 5,10-seco 3,5,10-triceto de fórmula III:

10



15

III

-obtenido por la reducción- lo que da el compuesto correspondiente de fórmula I deseado.

20

Los compuestos de partida II pueden obtenerse por reducción de los esteroides correspondientes de ciclo A aromático (véase por ejemplo, Birch, J.Chem.Soc., 1950, 367 y A.L.Wilds y col., J.Amer.Chem.Soc., 1953, 75, 5366).

25

La reacción de ozonización puede realizarse ventajosamente en un disolvente hidroxilado tal como un alcohol inferior como por ejemplo el metanol o el etanol o incluso en una mezcla de un disolvente hidroxilado con otro disolvente inerte en las condiciones de la reacción, como por ejemplo la mezcla metanol-cloruro de metileno. La reac-

30

271793 .6 N



ción puede también realizarse en el seno de un ácido inferior tal como el ácido acético, lo cual permite realizar la reducción subsiguiente por el cinc sin otra adición de ácido.

5 En el caso de que la ozonización se realice en el seno de un disolvente alcoholico como el metanol, la reducción puede hacerse muy ventajosamente por acción de un fosfito de alcoholo inferior, como el fosfito de trimetilo.

10 Los compuestos de fórmula III obtenidos después de reducción se ciclizan de preferencia en medio ácido. Se citará como modo de ejecución sencillo y ventajoso la acción en caliente del ácido acético.

15 Los ejemplos siguientes que se dan a título meramente ilustrativo, permitirán comprender mejor el invento.

Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea determinados sobre el bloque de Kofler.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

20 Ejemplo 1: Preparación del 17 β -acetoxi 3,6-diceto A -nor B -homo $\Delta^{5(10)}$ -estreno.

Fase A-Ozonización

30 Se disuelven 4,2 gr. de 17 β -acetoxi 3-ceto $\Delta^{5(10)}$ -estreno en una mezcla de 17 cm³ de cloruro de metileno y 20 cm³ de metanol, se enfría a -70° y se hace burbujear el ozono por la solución durante una hora y veinte minutos. Se expulsa el exceso de ozono por una corriente de nitrógeno, después se añaden gota a gota 2,1 cm³ de fosfito de trimetilo. Se deja después que la temperatura suba a 0°, se añade agua oxigenada para destruir el exceso

271793



de fosfito de trimetilo, luego 100 cm³ de cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad en vacío. El residuo cristaliza en el éter isopropílico y da 3.670 gr. de 17 β-acetoxi 5,10-seco 3,5,10-triceto estrano. P. de f. = 142°, $\alpha_D^{20} = -35^\circ$ (c = 0,5%, cloroformo). El producto se presenta bajo forma de prismas incoloros, muy solubles en el cloroformo, solubles en la acetona y el alcohol, menos solubles en el éter e insolubles en el agua.

10

Análisis:

Calculado :	C%	68,9	H%	8,1	O%	22,9
Encontrado:		69,0		8,1		22,8

15

El espectro I. R. muestra la presencia de 3 carbonilos por las bandas a 1739, 1723 y 1711 cm⁻¹.

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Fase B- Ciclización.

20

Se introducen, bajo nitrógeno, 3 gr. de 17 β-acetoxi 5,10-seco 3,5,10-triceto estrano en 12 cm³ de ácido acético al 90% y se lleva a reflujo durante quince minutos.

25

Se vierte a continuación sobre una mezcla de agua y hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, se secan, se tratan con negro animal, se filtran y se evaporan a sequedad bajo vacío. El residuo cristaliza en éter y da 1,3 gr. (o sea, 46%) de 17 β-acetoxi 3,6-diceto A-nor B-homo $\Delta^{5(10)}$ -estreno, P. de f. = 162 y después 174°, $\alpha_D^{20} = +19^\circ$ (c = 0,5%, cloroformo). El producto se presenta bajo forma de prismas hexagonales muy solubles en alcohol, acetona y cloroformo,

30

271793



muy poco solubles en éter e insolubles en el agua.

Análisis: $C_{20}H_{26}O_4 = 330.41$.

Calculado: C% 72.7 H% 7.9

Encontrado: 72.6 7.9

5

Espectro U.V. (en etanol):

$$\lambda_{\max.} \text{ a } 236 \text{ m}\mu. \epsilon = 12\ 600$$

Este producto no está descrito en la bibliografía.

10

Ejemplo 2: Preparación de 3,6,17-triceto A -nor
B-homo $\Delta^{5(10)}$ -estrano.

Fase A - Ozonización

15

Se pone en suspensión 1 gr. de 3,17-diceto $\Delta^{5(10)}$ -estrano en 10 cm³ de ácido acético al 85%, se enfría por un baño de hielo y se hace burbujear el ozono durante 45 minutos. Se expulsa a continuación el ozono en exceso por una corriente de nitrógeno, se añade 1 gr. de cinc en polvo, se agita durante algunos minutos después se quita el cinc, por filtración, se añaden 50 cm³ de cloruro de metileno, se seca y se evapora a sequedad en vacío. El residuo cristaliza en el acetato de etilo acuoso y da 440 mg. (o sea, 40%) de 5,10-seco 3,5,10,17-tetraceto estrano P. de f. = 168-170°. $d_{20}^{20} = + 45^{\circ}$ ($c = 0.5\%$, cloroformo). El producto se presenta bajo forma de pajitas muy solubles en cloroformo, solubles en acetona, poco solubles en éter e insolubles en agua.

20

25

Análisis: $C_{18}H_{24}O_4 = 304.37$.

Calculado: C% 71.0 H% 7.95 O% 21.0

Encontrado: 70.7 7.9 21.5.

30

Espectro: I. R.: presencia de bandas que corresponden a



los carbonilos a 1737, 1720 y 1706 cm^{-1} .

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Fase B - Ciclización.

5 Siguiendo el modo operatorio de la fase B del ejemplo anterior, se transforma el 5,10-seco 3,5,10,17-tetraceto estrano en 3,6,17 -triceto A-nor B-homo $\Delta^{5(10)}$ -estreno. 3 g de 6,10 - seco 3,5,10,17 -tetraceto estrano - suministran 1,218 g de 3,6,17 -triceto A-nor B-homo $\Delta^{5(10)}$ -estreno (o sea 42%). Para el análisis, se recristaliza

10 el producto en acetato de etilo. Es muy soluble en acetona, benceno y cloroformo, soluble en eter y acetato de etilo. P. de f. 176° C. $(d)_{\text{D}}^{20} = + 116^{\circ}$ (c = 0,5%, CHCl_3)

Análisis: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 286,36$

Calculado: C 75,5% H 7,7%

15 Encontrado 74,3 7,5

Espectro I. R. = Dos bandas carbonilo en 1169 cm^{-1} 1609 cm^{-1} inflexión a 1740 cm^{-1} (17-ceto) Máximo a 1722 cm^{-1} .

Este producto no está descrito en la bibliografía.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 7 de Noviembre de 1.960, bajo el número PV. 843.202, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

- N O T A -

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:

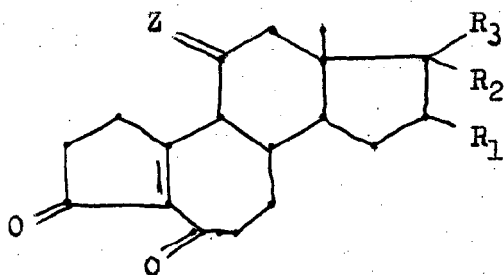
30



1º. - Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general:

271793

5



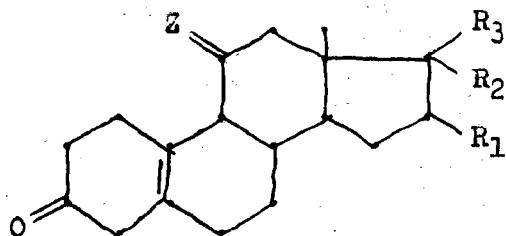
10

en la cual Z representa H_2 , los sustituyentes = O ó $\begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$, pudiendo este último igualmente estar bajo forma eterificada o esterificada; R_1 hidrógeno, un grupo hidroxilo libre eterificado o esterificado, o incluso un grupo alcohol inferior y particularmente un metilo, sustituido o no sustituido; R_2 hidrógeno o bien un resto de hidrocarburos saturado o no saturado; que tiene 1 a 2 átomos de carbono o bien un resto cetólico, cuyo hidroxilo puede estar libre, eterificado o esterificado, y R_3 hidrógeno, o un grupo hidroxilo libre, eterificado o esterificado, con la reserva de que R_2 y R_3 pueden igualmente formar juntos un grupo cetónico, caracterizado porque se somete a la acción del ozono un compuesto 3-ceto 5,10-deshidro de la fórmula general:

15

20

25

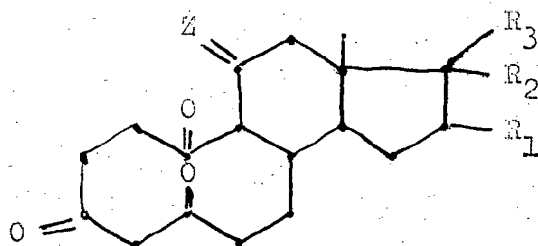


30

guardando aquí y en lo que sigue, Z, R_1 , R_2 , y R_3 la significación anteriormente, citada se reduce el producto de ozonización, se obtiene el compuesto 5,10-seco 3,5,10-triceto correspondiente de fórmula general:



271793



5 que se cicliza con ayuda de un deshidratante, y se obtiene el compuesto de la fórmula general según 1ª, deseado.

10 2ª.- Un procedimiento según el punto anterior caracterizado porque la ozonización se realiza en presencia de un disolvente hidroxilado, tal como un alcohol inferior, como el metanol o el etanol.

3ª.- Un procedimiento según el punto 1ª, caracterizado porque la ozonización se realiza en el seno de un ácido inferior tal como el ácido acético.

15 4ª.- Un procedimiento según el punto 1ª, caracterizado porque la reducción del producto de ozonización se efectúa con ayuda de un fosfito de alcohol, tal como el de metilo.

20 5ª.- Un procedimiento según el punto 1ª, caracterizado porque la reducción del producto de ozonización se efectúa por el cinc en presencia de ácido acético.

6ª.- Un procedimiento según el punto 1ª, caracterizado porque la ciclización se efectúa en caliente con ayuda de un agente ácido de deshidratación tal como el ácido acético.

25 7ª.- Un procedimiento según los puntos anteriores, en el cual siendo el producto de partida 17 β -acetoxi 3-ceto $\Delta^{5(10)}$ -estreno, se obtiene el 17 β -acetoxi 3,6-diceto A-nor B-homo $\Delta^{5(10)}$ -estreno.

30 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con 1ª, en el cual, siendo el producto de partida el 3,17-diceto $\Delta^{5(10)}$ -estreno, se obtiene el 3,6,17-triceto A-nor B-homo $\Delta^{5(10)}$ -estreno.

9ª.- Un procedimiento de preparación de compuestos

271793



esteroides de ciclos modificados.

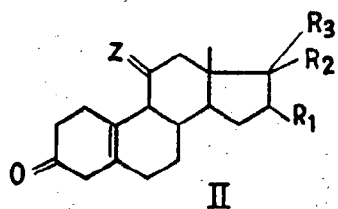
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

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

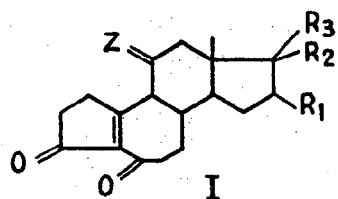
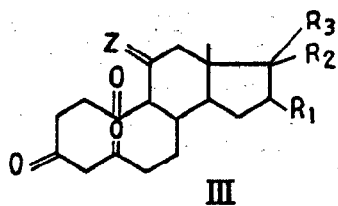
Madrid

26 NOV 1961

P. A.



0.2 0.3



Handwritten signature or initials.